



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **98138** (13) **C2**
(51) МПК
C07C 233/15 (2006.01)
C07C 233/24 (2006.01)

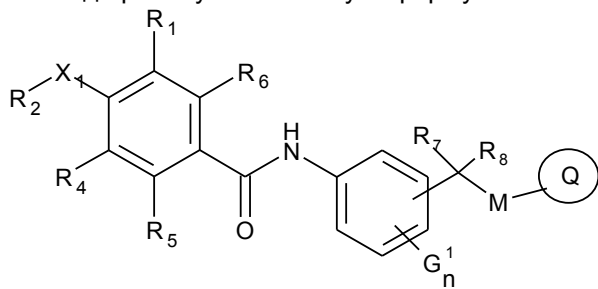
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

| | | | |
|--|--|---|---|
| (21) Номер заявки: | а 2009 10178 | (72) Винахідник(и): | Боне Беатріс (FR/CH), Кампо Бріс (FR/CH), Равеглія Лука (IT), Рікабоні Мауро (IT) |
| (22) Дата подання заявки: | 19.03.2008 | (73) Власник(и): | АДДЕКС ФАРМА С.А., 12 Chemin des Aulx, CH-1228 Plan-Les- Ouates, Switzerland (CH) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: | 25.04.2012 | (74) Представник: | Кістерський Арсеній Леонідович, реєстр. №177 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 0705656.7 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: | WO 2004/056780A; 08.07.2004 WO 2007/017289 A; 15.02.2007 Wrobel J. et al. "Synthesis of bis(Sulfonic Acid, (bis)Benzamides as Follicle-Stimulating Hormone (FSH) Antagonists"/Bioorganic and Medicinal Chemistry, Elsevier Science Ltd., vol. 10, 01.01.2002, pp. 639-656. WO 01/51454 A; 19.07.2001 WO 00/58277 A; 05.10.2000 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: | 23.03.2007 | | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: | GB | | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: | 25.12.2009, Бюл.№ 24 | | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: | 25.04.2012, Бюл.№ 8 | | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ | PCT/IB2008/000985, 19.03.2008 | | |

(54) ПОХІДНІ БЕНЗАМІДУ ЯК МОДУЛЯТОРИ ФОЛІКУЛОСТИМУЛЮЮЧОГО ГОРМОНУ**(57) Реферат:**

Винахід пропонує нові сполуки формули I



де Q, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, X₁, R₇, R₈, M та G_n^I визначені, як у формулі I;
запропоновані сполуки є модуляторами фолікулостимулюючого гормону - (ФСГ),
застосовуваними для чоловічої та жіночої контрацепції, а також при розладах, модульованих
рецептором ФСГ.

UA 98138 C2

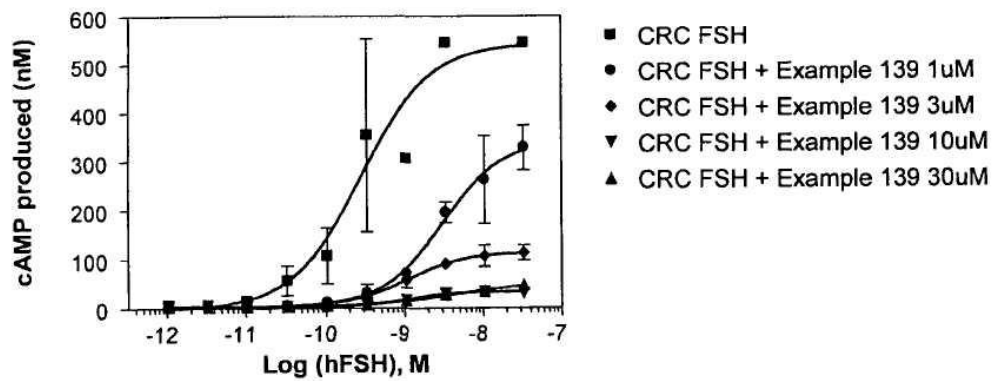


Fig. 1

cAMP produced (nM) – утворений цАМФ (нМ)

Log (hFSH), M – логарифм (ФСГ людини), M

CRC FSH – крива концентрація-ефект (ККЕ) ФСГ

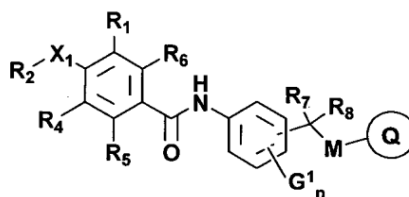
CRC FSH + Example 139 1 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 1 мкМ

CRC FSH + Example 139 3 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 3 мкМ

CRC FSH + Example 139 10 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 10 мкМ

CRC FSH + Example 139 30 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 30 мкМ

Суть винаходу



I

5 Даний винахід пропонує нові сполуки формули I, де Q, R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, X₁, R₇, R₈, M та G₁_n визначені, як у формулі I; запропоновані сполуки є модуляторами фолікулостимулюючого гормону - («ФСГ»), застосовуваними для чоловічої та жіночої контрацепції, а також при розладах, модульованих рецептором ФСГ.

Відомий рівень

10 Винахід відноситься до сполуки, що виявляє активність негативного алостеричного модулятора на рецепторі фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), зокрема до сполук формули I, до фармацевтичної композиції, що містить таку сполуку, а також до застосування цієї сполуки в лікарській терапії.

15 Гонадотропіни виконують ряд важливих функцій організму, в тому числі метаболізм, терморегуляцію, підтримання скелету та репродуктивний процес. Тривалий час вважали, що нормальна функція і яєчника, і яєчок залежить від гонадотропінів, синтезованих гіпофізом (лютеїнізуючий гормон (ЛГ), тиреотропний гормон (ТТГ) і ФСГ). Ці гіпофізарні гормони являють собою глікопротеїнові димери, що мають спільну α -субодиницю і середню молекулярну масу ~30 кДа (Combarnous, Endocrine Review, 13, 670-691, 1992). Їхня дія опосередкована через специфічні рецептори цитоплазматичної мембрани, які є членами великого сімейства рецепторів, спряжених з G-білком (GPCR), і веде до активації аденіл-циклази та підвищення внутрішньоклітинних рівнів вторинного месенджера cAMP (Mukherjee et al., Endocrinology, 137, 3234, 1966).

25 У жінок репродуктивність залежить від динамічної взаємодії декількох частин жіночої репродуктивної системи. Глікопротеїнові гормони, зокрема ЛГ і ФСГ, діють безпосередньо на яєчнику і сприяють розвитку вибраних фолікулів шляхом індукування проліферації та диференціації гранульозних клітин і тека-клітин. Точніше, при ЛГ-опосередкованій стимуляції рецептора ЛГ, присутнього на тека-клітинах яєчника, синтезується тестостерон. Паралельно, ФСГ-опосередкована активація рецептора ФСГ, присутнього на гранульозних клітинах яєчника, веде до утворення ферменту ароматази. Ароматаза перетворює тестостерон в естрадіол, необхідний для росту фолікула, овуляції та проліферації ендометрію (див. Hsueh et al., Res. Prog. Horm. Res., 45, 209-227, 1989). Виявлення таких регуляторних механізмів відкрило нові можливості для розробки ефективних методів контрацепції. Крім того, самиці мишей, нокаутованих геном ФСГ β (мутація на β -субодиниці пептиду ФСГ), є безплідними через блокування фолікулогенезу (Kumar et al., Nat. Gen., 15, 201-204, 1997). Аналогічним чином, безплідними є жінки із синдромом резистентних яєчників. Безплідність цих жінок є результатом нефункціонування рецепторів ФСГ (Aittomaki et al., Cell, 82, 959-968, 1995), що підтримує гіпотезу, що антагоніст рецептора ФСГ обмежує проліферацію фолікулярних гранульозних клітин у яєчнику і тому діє як контрацептив. Регулювання народжуваності є головним питанням охорони здоров'я суспільства, а вибір методів контрацепції для жінок не збільшився з часу розробки методів контрацепції на основі стероїдів. Ці сполуки діють через рецептори нуклеарного естрогену або прогестерону, які присутні в різних тканинах, і можуть призводити до небажаних побічних ефектів. Завдяки своїй неспецифічній дії на тканину яєчника, без впливу на периферичні та центральні тканини, антагоністи рецептора ФСГ являють собою новий, нестероїдний метод контрацепції.

30 Завдяки регулюючій функції ФСГ при синтезі естрогену антагоніст ФСГ також може бути ефективним при лікуванні естроген-залежних розладів, наприклад фібром матки, ендометріозу, полікістозу яєчника, дисфункціональної маткової кровотечі, раку молочної залози та раку яєчника. Крім того, оскільки проліферація фолікулярних гранульозних клітин також впливає на здоров'я та розвиток овоцитів, антагоністи ФСГ можуть бути корисними у запобіганні зменшенню овоцитів, спільного побічного ефекту хіміотерапії або аналогічних методів лікування, призначених для швидкого впливу на проліферуючі клітини.

Зовсім недавно Sun et al. досліджували роль ФСГ в регуляції кісткової маси у жінок з

посткліматеричним остеопорозом. Дослідники припускають, що надлишок ФСГ під час менопаузи та недостатність яєчників, можливо, пояснюють супровідну втрату кісткової маси в цих станах. Фактично, ані миші з нульовим рівнем рецепторів ФСГ β , ані миші з нульовим рівнем рецепторів ФСГ не зазнавали втрати кісткової маси, незважаючи на тяжкий гіпогонадізм (Sun et al., *Cell*, 125, 247-260, 2006). Ці дані дають можливість припустити, що антагоністи ФСГ також можуть бути корисними у профілактиці та лікуванні остеопорозу.

У чоловіків ФСГ відповідає за цілісність сім'яних каналців і діє на клітини Сертолі для дозрівання сперматозоїдів. Самці мишей з нульовим рівнем ФСГ β мають маленькі яєчка і знижений рівень (75%) епідидимальної сперми (Kumar et al., *Nat. Gen.*, 15, 201-204, 1997), тоді як ідіопатична безплідність чоловіків виявляється пов'язаною із зменшенням сайтів зв'язування ФСГ. Крім того, чоловіки з селективним дефіцитом ФСГ мають мало або зовсім не мають життєздатних сперматозоїдів у сімені при нормальних рівнях тестостерону та виявляють нормальну вірилізацію (Lindstedt et al., *Clin. Lab. Med.*, 36, 664, 1998). На даний момент є декілька досліджень, що намагаються розробити основані на стероїдах контрацептиви для чоловіків, але вони не є орально активними і можуть викликати вторинні ефекти (Peterson et al., *Mol. Cell. Endocrin.*, 160, 203-217, 2000; Liu et al., *Endocrine*, 13, 361-367, 2000). Ось чому низькомолекулярні антагоністи ФСГ можуть стати основою для нового методу чоловічої контрацепції. Вони також здатні модифікувати швидкість ділення статевих зародкових клітин у чоловіків. Оскільки відомо, що хіміотерапія швидко зменшує проліферуючі клітини, наприклад сперматоцити, то антагоніст ФСГ може бути корисним у режимі запланованої хіміотерапії для запобігання зменшенню сперматоцитів.

Новий шлях для розробки селективних сполук, що діють на рецепторах, спряжених з G-білком (GPCR), – ідентифікувати молекули, що діють через алостеричні механізми, модулюючи рецептор шляхом зв'язування із сайтом, відмінним від висококонсервативного ортостеричного сайту зв'язування. Ця концепція стала дуже важливою у фармакології GPCR. Наприклад, алостеричні модулятори були описані для Ca²⁺-чутливих рецепторів (Nemeth et al., *US Pat.* 6,031,003. *Prior WO* 93/04373), для метаботропних глутаматних рецепторів (Mutel, *Expert Opin. Ther. Patents* 12:1-8, 2000), для рецепторів GABAB (Urwyler et al., *Mol. Pharmacol.*, 60, 963-971, 2001) або для аденозинових рецепторів (Gao et al., *Mini. Rev. Med. Chem.*, 5, 545-553, 2005). Ці ліганди не активують рецептор самі, але або збільшують, або зменшують активність та/або ефективність ендogenous агоніста (див. T.Kenakin, *Mol. Interv.*, 4, 223-229, 2004; Christopoulos and Kenakin, *Pharmacol. Review.*, 54, 323-374, 2002; May et al., *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 47, 1-51, 2007). У терапевтичному сенсі очікують, що алостеричні модулятори матимуть декілька переваг порівняно зі сполуками, що діють на ортостеричному сайті зв'язування і поводять себе як конкурентні антагоністи. Завдяки відсутності конкуренції між агоністом і антагоністом (i) менше сполуки потрібно для індукування інгібування, в результаті чого уникають можливих проблем передозування, що робить негативні алостеричні модулятори більш безпечними і дає можливість вводити більші дози сполуки; (ii) вони забезпечують насичуваний антагонізм і тому розмежовують величину та тривалість ефекту; та (iii) оскільки вони зв'язуються із сайтом на рецепторі, який є індивідуальним для кожного підтипу рецептора того ж самого сімейства, вони дають високу селективність або навіть специфічність.

Негативні алостеричні модулятори ФСГ згадуються останнім часом у WO 04/056779, WO 04/056780 (тетрагідрокіноліни) та WO 02/70493 (бісарили) як нові фармакологічні субстанції. У WO 03/004028 описані антагоністи ФСГ-R похідних заміщеного тетрагідрокіноліну. У WO 02/09705 та WO 02/09706 описані агоністи та антагоністи ФСГ-R тіазолідинону. Антагоністи ФСГ-R арилсульфонові кислоти описані у WO 00/58276 та WO 00/58277. Антагоністи ФСГ-R похідної сполуки заміщеного аміноалкіламідів описані у WO 01/47875. Активність агоніста ФСГ-R описана у WO 03/020726 (тієнопіримідин); WO 01/87287 (піразоли) та WO 06/117370 (гексагідрокіноліни). Приклади агоністів ФСГ-R описані також у WO 05/087765 (тіазоли). Антагоністи рецептора ФСГ описані у WO 06/135687 (піролобензодіазепіни) та WO 07/017289 (ацилтриптофаноли).

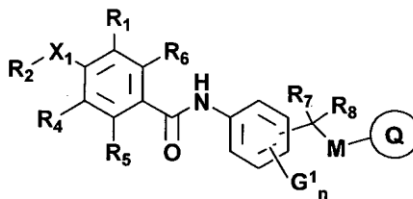
У міжнародній патентній публікації WO 03/103655 описано N-фенілсаліциламід, що має гідроксильну групу в орто-позиції, як інгібітор NF- κ B для лікування ракових пухлин. Деякі паради-заміщені феніламіди, що містять гем-діалкільну групу у поєднанні з ціаногрупою, кінцеву амінометильну групу або кінцеву амінокарбонільну групу, заявлені як речовини, застосовувані при лікуванні хвороб серця та органів кровообігу (EP 0358118). У міжнародній патентній публікації WO 03/004467 описані похідні амініотіазолбензамідів як інгібітори проліферації клітин. У WO 04/108133 представлені модулятори рецептора VR1, що містять карбонільну групу в гетероциклічному кільці та з'єднані із заміщеним фенілом амідним зв'язком.

Жодна з конкретно наведених сполук не є структурно спорідненою зі сполуками,

запропонованими даним винаходом.

Детальний опис винаходу

Даний винахід пропонує нові сполуки загальної формули I



I

5

або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

X₁ незалежно вибрано з O, NR₃;

10 R₃ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкілу-CN, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₃-C₇)циклоалкілу або (C₂-C₆)алкіл-O-алкілциклоалкілу;

15 R₁ позначає незалежно водень, OH, необов'язково заміщений O-(C₀-C₆)алкіл, O-(C₂-C₆)алкініл, O-(C₂-C₆)алкеніл, O-(C₃-C₇)циклоалкіл, O-алкілциклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₀-C₆)алкілгало або (C₀-C₆)алкіл-CN;

R₂ позначає незалежно водень, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл, (C₁-C₆)гетероциклоалкіл, (C₁-C₆)алкілгетероарил, (C₁-C₆)алкіларил або (C₁-C₆)алкіл-CN;

20 R₁ та R₂ згідно з вищеведеними визначеннями можна поєднувати для утворення гетероциклоалкільного кільця;

R₄ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C₀-C₆)алкілу-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₁-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

30 R₅, R₆ кожну незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₁-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

40 G¹ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₁-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце додатково

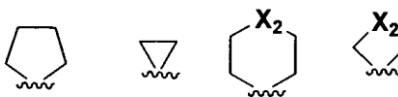
50

необов'язково заміщують 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

5 R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-
(C₃-C₆)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетеро-циклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщують 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

10 n позначає ціле число від 1 до 4, за умови що, коли n>1, групи G¹ можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₇ та R₈ незалежно позначають необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₆)алкілгало, (C₀-C₆)алкіларил, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкілгетероарил, (C₀-C₆)алкіл-гетероциклоалкіл, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₇)циклоалкіл або R₇ та R₈ можуть разом утворювати (C₃-C₆)циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу формули:

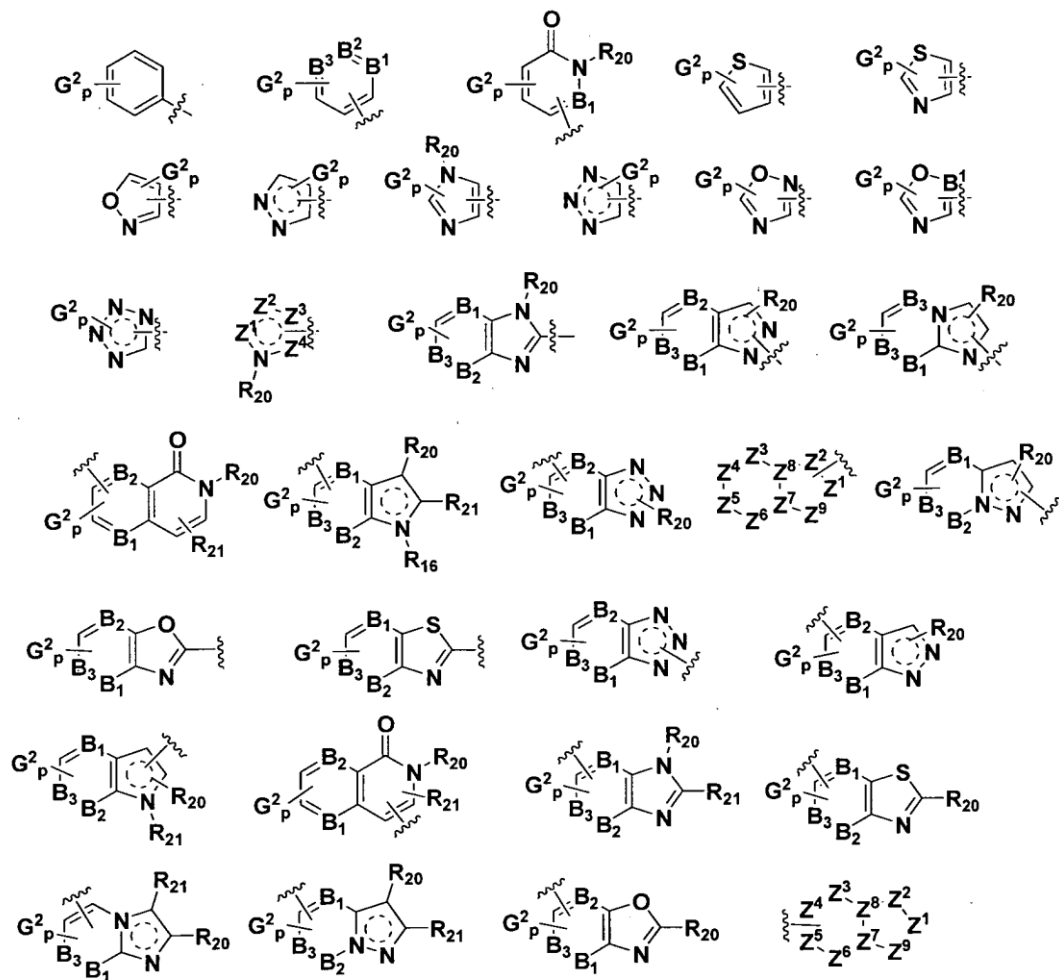


X₂ незалежно вибрано з групи, що складається з CH₂, O, S, SO₂;

20 M незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного замісника, вибраного з (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкенілу, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₃-C₆)алкініл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₃-C₆)алкеніл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу-O, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу-S, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-(C₀-C₆)алкілу-O, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-(C₀-C₆)алкілу-S, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-NR₁₃-(C₀-C₆)алкілу; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце додатково необов'язково заміщують 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арил, O-арилу;

40 R₁₂ та R₁₃ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, (C₁-C₆)алкіларилу, арильного, гетеро-циклоалкільного, гетероарильного кільця, при цьому кожний заміщуваний атом вуглецю в R₁₂, R₁₃ додатково необов'язково заміщують воднем, OH, (C₁-C₆)алкілом, (C₀-C₄)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, OR₁₄, SR₁₄, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(=O)-R₁₅, C(=O)-NR₁₄R₁₅, S(=O)₂-NR₁₄R₁₅, NR₁₄S(=O)₂-R₁₅, C(=O)-OR₁₄, C(=NR₁₄)-NR₁₅, де R₁₄ та R₁₅ кожне незалежно вибрано з H, (C₁-C₄)алкілу або (C₁-C₄)алкілгало;

45 Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче – арил або гетероарил:



- Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, O-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгало, O-(C_3 - C_6)алкінілу, O-(C_3 - C_6)алкенілу, O-(C_2 - C_6)алкіл-OR₁₄, O-(C_3 - C_7)циклоалкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгетероарилу, O-(C_1 - C_6)алкіларилу, (C_0 - C_6)алкіл-OR₁₄, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1 - C_6)алкіларилу, (C_1 - C_6)алкіл-гало-OR₁₇, (C_3 - C_6)алкеніл-OR₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S-R₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-S-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце у подальшому необов'язково заміщують 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, O-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгало, O-(C_3 - C_6)алкінілу, O-(C_3 - C_6)алкенілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгетероарилу, O-(C_1 - C_6)алкіл-арилу, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $r > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_1 - C_6)алкіл-CN, (C_1 - C_6)алкіл-O-(C_0 -

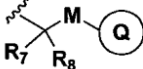
C_6 алкілу, (C_1-C_6) алкіл- $N((C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арилу;



$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7, Z^8$ та Z^9 кожну незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -
5 $C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який можна додатково замістити групами G^2_p ;

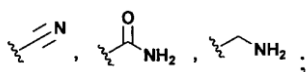
B^1, B^2 та B^3 кожне незалежно вибрано з групи, що складається з $-C-$, $-N-$, $-O-$ або $-S-$, який можна додатково замістити однією групою G^2_p ;

10 Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Зрозуміло, що:

Коли  знаходиться у пара-положенні фенільного кільця, причому R_7 та R_8 , кожне незалежно, вибрані з необов'язково заміщеного (C_1-C_4) алкілу або можуть разом утворювати (C_3-C_6) циклоалкіл або гетероциклоалкільну групу формули:

15  , а G^1_n являють собою водні, то  не може бути



Якщо X_1 являє собою O, то R_1 представлене O- (C_1-C_6) алкілом, O- (C_2-C_6) алкінілом, O- (C_2-C_6) алкенілом, O- (C_3-C_7) циклоалкілом, O-алкілциклоалкілом;


X_1-R_2 та R_1 можуть не представляти одночасно OH;

20 R_7 та R_8 можуть не представляти одночасно (C_0-C_6) алкіларил, (C_0-C_6) алкілгетероарил;

Якщо R_5 або R_6 представлені (C_0-C_6) алкіл-OR $_9$, то R_9 може не представляти водень;

Групи G^1_n можуть не представляти одночасно OH;

Якщо R_7, R_8 та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, то Q може не бути H;

25 Якщо R_7, R_8 представляють  , то з даного винаходу виключаються наступні сполуки:

3,4-диметокси-N-[4-[1-[(4-метоксифеніл)аміно]карбоніл]циклопентил]феніл]-бензамід; N-[4-(1-ціаноциклопентил)феніл]-3,4-диметокси-бензамід.

Термінологія

30 Щоб уникнути сумнівів, слід розуміти, що в даному описі « (C_1-C_6) » означає вуглецеву групу з 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. « (C_0-C_6) » означає вуглецеву групу з 0, 1, 2, 3, 4, 5 або 6 атомами вуглецю. В даному описі «C» означає атом вуглецю.

Термін « (C_1-C_6) алкіл» включає групу, наприклад метил, етил, пропіл, ізопропіл, бутіл, ізобутіл, втор-бутіл, трет-бутіл, пентил, ізопентил, неопентил, трет-пентил, гексил або подібну групу.

35 « (C_2-C_6) алкеніл» включає групу, наприклад етеніл, 1-пропеніл, аліл, ізопропеніл, 1-бутеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл і т.п.

« (C_2-C_6) алкініл» включає групу, наприклад етиніл, пропініл, бутиніл, пентиніл і т.п.

40 «Циклоалкіл» віноситься до необов'язково заміщеного карбоциклу, що не містить гетероатомів, включає моно-, бі- та трициклічні карбоцикли з насиченими зв'язками, а також конденсовані кільця. Такі конденсовані кільця можуть включати одне кільце, частково або повністю ненасичене, наприклад бензолне кільце, для утворення конденсованих кілець, наприклад бензоконденсованих карбоциклів. Циклоалкіл включає такі конденсовані кільця, як спіро-конденсовані кільця. Прикладами циклоалкілу є циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, декагідронафталін, адамантан, інданіл, флуореніл, 1,2,3,4-тетрагідронафталін тощо.

45 «Алкілциклоалкіл» включає (C_1-C_{10}) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкільну групу, наприклад метилциклогексильну, ізопропілциклопентильну, ізобутилциклопентанову або подібні групи.

В даному описі, якщо не зазначено інше, терміни «гало» та «галоген» можуть означати фтор, хлор, бром або йод.

50 В даному описі, якщо не зазначено інше, термін «алкілгало» означає алкільну групу, заміщену одним гало, як зазначено вище. Термін « (C_2-C_6) алкілгало» може включати принаймні фторметил або бромпропіл.

«Гетероциклоалкіл» відноситься до необов'язково заміщеного карбоциклу, що містить

принаймні один гетероатом, незалежно вибраний з O, N, S. Він включає моно-, бі- та трициклічні карбоцикли з насиченими зв'язками, а також конденсовані кільця. Такі конденсовані кільця можуть включати одне кільце, частково або повністю ненасичене, наприклад бензольне кільце, для утворення конденсованих кілець, наприклад бензоконденсованих карбоциклів. Прикладами гетероциклоалкілу є піперидин, піперазин, морфолін, тетрагідротіофен, індолін, ізохінолін тощо.

«Арил» включає (C₆-C₁₀)арильну групу, наприклад феніл, 1-нафтил, 2-нафтил тощо.

«Арилалкіл» включає (C₆-C₁₀)арил-(C₁-C₃)алкільну групу, наприклад бензильну групу, 1-фенілетильну групу, 2-фенілетильну групу, 1-фенілпропильну групу, 2-фенілпропильну групу, 3-фенілпропильну групу, 1-нафтилметильну групу, 2-нафтилметильну групу тощо.

«Гетероарил» включає 5-10-членну гетероциклічну групу, що містить 1-4 гетероатоми, вибрані з кисню, азоту або сірки, для утворення кільця, наприклад фурилу (фуранового кільця), бензофуранілу (бензофуранового кільця), тієнілу (тіофенового кільця), бензотіофенілу (бензотіофенового кільця), піролілу (пірольного кільця), імідазолілу (імідазольного кільця), піразолілу (піразольного кільця), тіазолілу (тіазольного кільця), ізотіазолілу (ізотіазольного кільця), тріазолілу (тріазольного кільця), тетразолілу (тетразольного кільця), піридилю (піридинового кільця), піразинілу (піразиного кільця), піримідинілу (піримідинового кільця), піридазинілу (піридазинового кільця), індолілу (індольного кільця), ізоіндолілу (ізоіндольного кільця), бензоімідазолілу (бензімідазольного кільця), пуринильної групи (пуринового кільця), хінолілу (хінолінового кільця), фталазинілу (фталазинового кільця), нафтиридинілу (нафтиридинового кільця), хіноксалінілу (хіноксалінового кільця), цінолілу (цінолінового кільця), птеридинілу (птеридинового кільця), оксазолілу (оксазольного кільця), ізоксазолілу (ізоксазольного кільця), бензоксазолілу (бензоксазольного кільця), бензотіазолілу (бензотіазолового кільця), фуразанілу (фуразанового кільця) тощо.

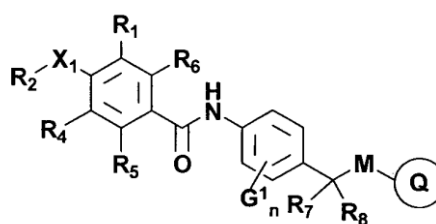
«Гетероарилалкіл» включає групу гетероарил-(C₁-C₃-алкіл), в якій приклади гетероарилу є такі самі, що і наведені вище, наприклад 2-фурилметильна група, 3-фурилметильна група, 2-тієнілметильна група, 3-тієнілметильна група, 1-імідазолілметильна група, 2-імідазолілметильна група, 2-тіазолілметильна група, 2-піридилметильна група, 3-піридилметильна група, 1-хінолілметильна група тощо.

«Сольват» відноситься до комплексу змінної стехіометрії, утвореного розчиненою речовиною (наприклад, сполукою формули I) та розчинником. Розчинником є фармацевтично прийнятний розчинник, переважно вода; такий розчинник не впливає на біологічну активність розчиненої речовини.

«Необов'язково» означає, що описане(і) додатковоявище(явища) може(можуть) або не може(можуть) відбутися, і включає як явище(явища), яке(які) відбувається(відбуваються), так і явища, які не відбуваються.

Термін «заміщений» відноситься до заміщення згаданим замісником або замісниками, причому допускається багато ступенів заміщення, якщо не зазначено інше.

Кращими запропонованими сполуками є сполуки формули I-A, наведеної нижче:



I-A

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

X₁ незалежно вибрано з O, NR₃;

R₃ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкілу-CN, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкіл-O-(C₃-C₇)циклоалкілу або (C₂-C₆)алкіл-O-алкілциклоалкілу;

R₁ позначає незалежно водень, OH, необов'язково заміщений O-(C₀-C₆)алкіл, O-(C₂-C₆)алкініл, O-(C₂-C₆)алкеніл, O-(C₃-C₇)циклоалкіл, O-алкілциклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₀-C₆)алкілгало або (C₀-C₆)алкіл-CN;

R₂ позначає незалежно водень, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл, (C₁-C₆)гетероциклоалкіл, (C₁-C₆)алкілгетероарил, (C₁-C₆)алкіларил або (C₁-C₆)алкіл-CN;

R_1 та R_2 згідно з вищенаведеними визначеннями можна поєднувати для утворення гетероциклоалкільного кільця;

R_4 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_0-C_6) алкілу-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_1-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C_0-C_6 -алкілу)₂, N((C_0-C_6) алкіл)((C_3-C_7) циклоалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(арилу);

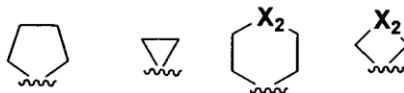
R_5 , R_6 кожну незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_1-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C_0-C_6 -алкілу)₂, N((C_0-C_6) алкіл)((C_3-C_7) циклоалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(арилу);

G^1 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_1-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C_0-C_6 -алкілу)₂, N((C_0-C_6) алкіл)((C_3-C_7) циклоалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщують 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C_0-C_6) алкіл)((C_0-C_3) арилалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(гетероарилалкілу);

R_9 , R_{10} , R_{11} кожну незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетеро-циклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C_0-C_6 -алкілу)₂, N((C_0-C_6) алкіл)((C_3-C_7) циклоалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(арилу);

n позначає ціле число від 1 до 4, за умови що, коли $n > 1$, групи G^1 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_7 та R_8 незалежно позначають необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_6) алкілгало, (C_0-C_6) алкіларил, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкілгетероарил, (C_0-C_6) алкіл-гетероциклоалкіл, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл або R_7 та R_8 можуть разом утворювати (C_3-C_6) циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу формули:



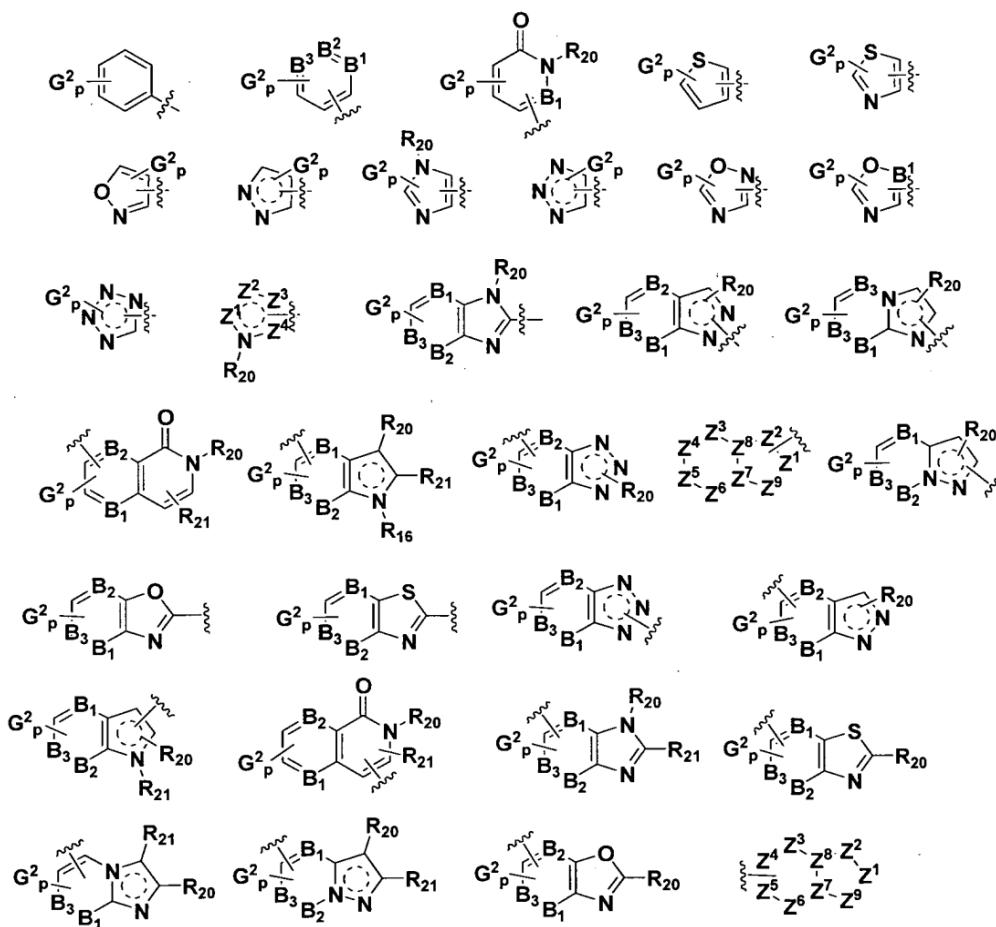
X_2 незалежно вибрано з групи, що складається з CH_2 , O, S, SO_2 ;

M незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного замісника, вибраного з (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_3-C_6) алкініл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_3-C_6) алкеніл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)- (C_0-C_6) алкілу, $(C_0-$

C_6 алкіл-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу-O, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу-S, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу-O, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу-S, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-NR₁₃-(C₀-C₆)алкілу; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арил, O-арилу;

R₁₂ та R₁₃ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, (C₁-C₆)алкіларилу, арильного, гетеро-циклоалкільного, гетероарильного кільця, при цьому кожний заміщуваний атом вуглецю в R₁₂, R₁₃ необов'язково додатково заміщений воднем, OH, (C₁-C₆)алкілом, (C₀-C₄)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, OR₁₄, SR₁₄, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(=O)-R₁₅, C(=O)-NR₁₄R₁₅, S(=O)₂-NR₁₄R₁₅, NR₁₄S(=O)₂-R₁₅, C(=O)-OR₁₄, C(=NR₁₄)-NR₁₅, де R₁₄ та R₁₅ кожен незалежно вибрано з H, (C₁-C₄)алкілу або (C₁-C₄)алкілгало;

Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче – арил або гетероарил:



Групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₃-C₇)гетероциклоалкілу або одне з наведених нижче – арил або гетероарил:

C_6 алкенілу, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- OR_{14} , $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл- OR_{14} , (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-галло- OR_{17} , (C_3-C_6) алкініл- OR_{17} , (C_3-C_6) алкеніл- OR_{17} , (C_0-C_6) алкіл- $S-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-OR_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $O-C(=O)-NR_{17}R_{18}$ або (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-C(=O)-NR_{18}R_{19}$; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгалло, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгалло, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу;

p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} та R_{21} кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгалло, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкіл- $N((C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арилу;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 , Z^8 та Z^9 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

B^1 , B^2 та B^3 кожне незалежно вибрано з групи, що складається з -C-, -N-, -O- або -S-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Зрозуміло, що:

Якщо X_1 являє собою O, то R_1 представлене $O-(C_1-C_6)$ алкілом, $O-(C_2-C_6)$ алкінілом, $O-(C_2-C_6)$ алкенілом, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілом, O -алкілциклоалкілом;

X_1-R_2 та R_1 не можуть представляти одночасно OH;


Якщо R_7 та R_8 представляють одночасно CH_3 , то M-Q не можуть представляти CH_3 ;

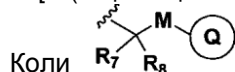
R_7 та R_8 не можуть представляти одночасно (C_0-C_6) алкіларил, (C_0-C_6) алкілгетероарил;

Якщо R_5 або R_6 представлені (C_0-C_6) алкіл- OR_9 , то R_9 не може представляти водень;

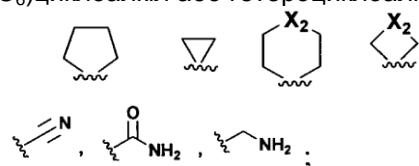
Групи G^1_n не можуть представляти одночасно OH;


Якщо R_7 , R_8 та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, то Q не може бути H;

Якщо R_7 , R_8 представляють , то з даного винаходу виключаються наступні сполуки:
 3,4-диметокси-N-[4-[1-[[4-метоксифеніл]аміно]карбоніл]циклопентил]феніл]-бензамід;
 N-[4-(1-ціаноциклопентил)феніл]-3,4-диметокси-бензамід.



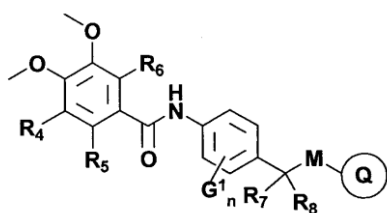
Коли знаходиться у пара-положенні фенільного кільця, причому R_7 та R_8 , кожне незалежно, вибрані з необов'язково заміщеного (C_1-C_4) алкілу або можуть разом утворювати (C_3-C_6) циклоалкіл або гетероциклоалкілну групу формули:



, а G^1_n являють собою водні, то  не може бути

В одному аспекті запропоновані сполуки представлені формулою I-A, в якій групи R_1 та R_2

позначені, як у формулі I-A1, наведеній нижче:



I-A1

5 або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

R₄, R₅, R₆ кожну незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₁-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл- NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл- NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл- C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл- C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

G¹ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₀-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

35 R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-
(C₃-C₈)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетеро-циклоалкіл,
гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково
заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-
C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-
C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

п позначає ціле число від 1 до 4, за умови що, коли $p > 1$, групи G^1 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_7 та R_8 вибрані з групи формули:



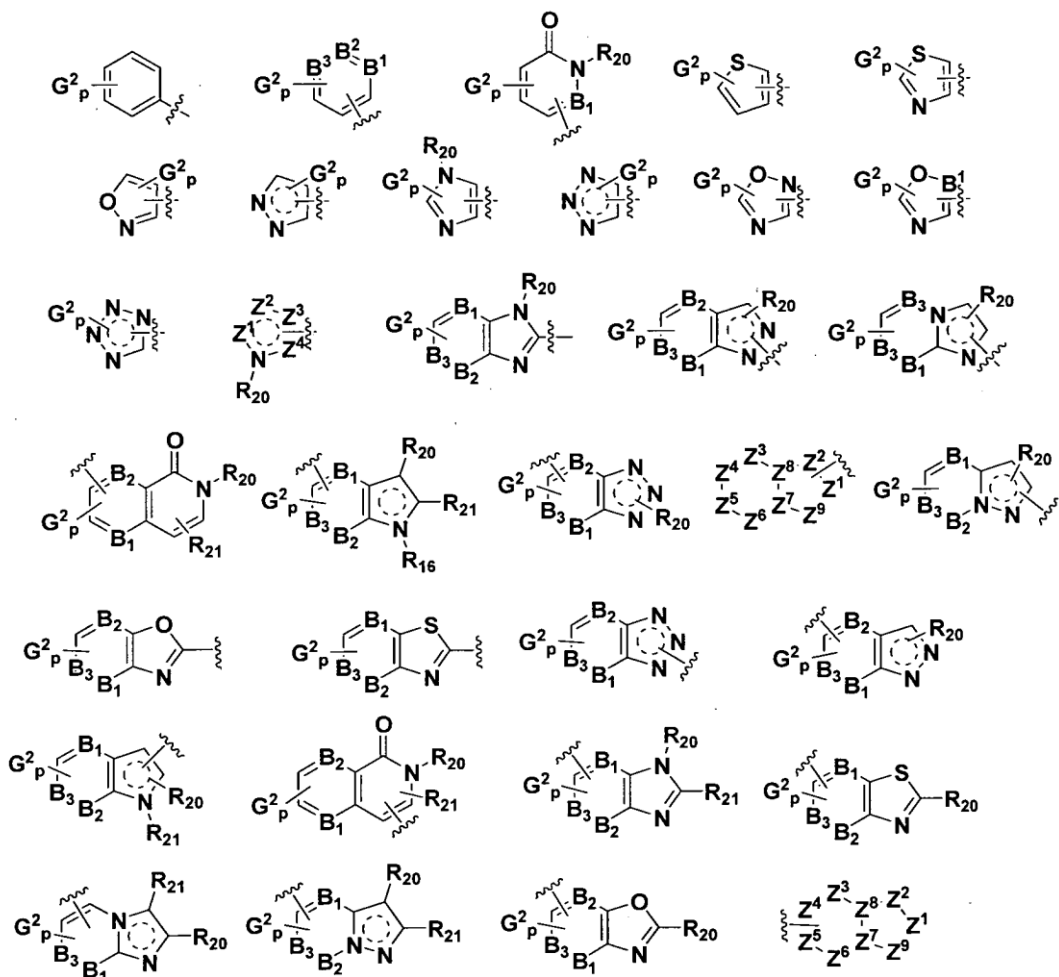
X_2 незалежно вибрано з групи, що складається з CH_2 , O, S, SO_2 ;

М незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного
45 замісника, вибраного з (C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкенілу, (C₁-
C₆)алкіл-О-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало-О-(C₀-C₆)алкілу, (C₃-C₆)алкініл-О-(C₀-C₆)алкілу, (C₃-
C₆)алкеніл-О-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-
C₆)алкіл-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₂-(C₀-
C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-
50 C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу-О, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу-S, (C₀-C₆)алкіл-
NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу-О, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-

C_6 алкілу-S, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-
 $C(=O)$ - (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₂- $(C_0-$
 $C_6)$ алкілу або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂-C(=O)-NR₁₃- (C_0-C_6) алкілу; причому необов'язково два замісники
 поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного, гетероцикло-алкільного або
 5 гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5
 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного
 (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- $(C_1-$
 $C_6)$ алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- $(C_1-$
 $C_6)$ алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу,
 10 O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу,
 O-арилу;

R₁₂ та R₁₃ кожне незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково
 заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу,
 (C_1-C_6) алкілгетероарилу, (C_1-C_6) алкіларилу, арильного, гетеро-циклоалкільного,
 15 гетероарильного кільця, при цьому кожний заміщуваний атом вуглецю в R₁₂, R₁₃ необов'язково
 додатково заміщений воднем, OH, (C_1-C_6) алкілом, (C_0-C_4) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, OR₁₄, SR₁₄,
 NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(=O)-R₁₅, C(=O)-NR₁₄R₁₅, S(=O)₂-NR₁₄R₁₅, NR₁₄S(=O)₂-R₁₅, C(=O)-OR₁₄, C(=NR₁₄)-
 NR₁₅, де R₁₄ та R₁₅ кожне незалежно вибрано з H, (C_1-C_4) алкілу або (C_1-C_4) алкілгало;

Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкіл-CN, $(C_1-$
 $C_6)$ алкілгало, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_3-C_7) гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче - арил
 або гетероарил:



25 Групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з
 водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, $(C_2-$
 $C_6)$ алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- $(C_3-$
 $C_6)$ алкенілу, O- (C_2-C_6) алкіл-OR₁₄, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- $(C_1-$
 $C_6)$ алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- $(C_3-$
 30 $C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-

ари́лу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкіл-гало-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкені́л-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкі́лу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкіні́лу, (C₂-C₆)алкені́лу, O-(C₁-C₆)алкі́лу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкіні́лу, O-(C₃-C₆)алкені́лу, O-(C₃-C₇)циклоалкі́лу, O-(C₁-C₆)алкілгетероари́лу, O-(C₁-C₆)алкіл-ари́лу, (C₃-C₇)циклоалкі́лу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкі́лу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкі́лу, O-гетероари́лу, гетероари́лу, (C₁-C₆)алкілгетероари́лу, ари́лу, O-ари́лу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

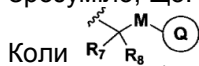
R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкі́лу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкі́лу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкі́лу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкі́лу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкі́лу, (C₂-C₆)алкіні́лу, (C₂-C₆)алкені́лу, (C₃-C₇)циклоалкі́лу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкі́лу, гетероари́лу, (C₁-C₆)алкіл-гетероари́лу, ари́лу;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, Z⁸ та Z⁹ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G_p²;

B¹, B² та B³ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з -C-, -N-, -O- або -S-, який може бути додатково заміщений однією групою G_p²;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

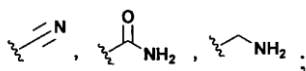
Зрозуміло, що:



Коли знаходиться у пара-положенні фенільного кільця, причому R₇ та R₈, кожен незалежно, вибрані з необов'язково заміщеного (C₁-C₄)алкі́лу або можуть разом утворювати (C₃-C₆)циклоалкі́л або гетероциклоалкі́льну групу формули:



, а G_n¹ являють собою водні, то M-Q не може бути



R₇ та R₈ не можуть представляти одночасно (C₀-C₆)алкіларил, (C₀-C₆)алкілгетероарил;

Якщо R₅ або R₆ представлені (C₀-C₆)алкіл-OR₉, то R₉ не може представляти водень;

Групи G_n¹ не можуть представляти одночасно OH;

Якщо R₇ та R₈ представляють одночасно CH₃, то M-Q не можуть представляти CH₃;

Якщо R₇, R₈ та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкі́л, то Q не може бути H;

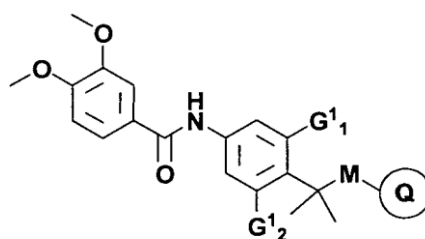


Якщо R₇, R₈ представляють , то з даного винаходу виключаються наступні сполуки:

3,4-диметокси-N-[4-[1-[(4-метоксифеніл)аміно]карбоніл]циклопентил]феніл]-бензамід;

N-[4-(1-ціаноциклопентил)феніл]-3,4-диметокси-бензамід.

У другому аспекті запропоновані сполуки представлені формулою I-A1, в якій групи G_n¹ позначені, як у формулі I-A2, наведеній нижче:



I-A2

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

- G^1 та G^2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉,
 10 гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного
 15 гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

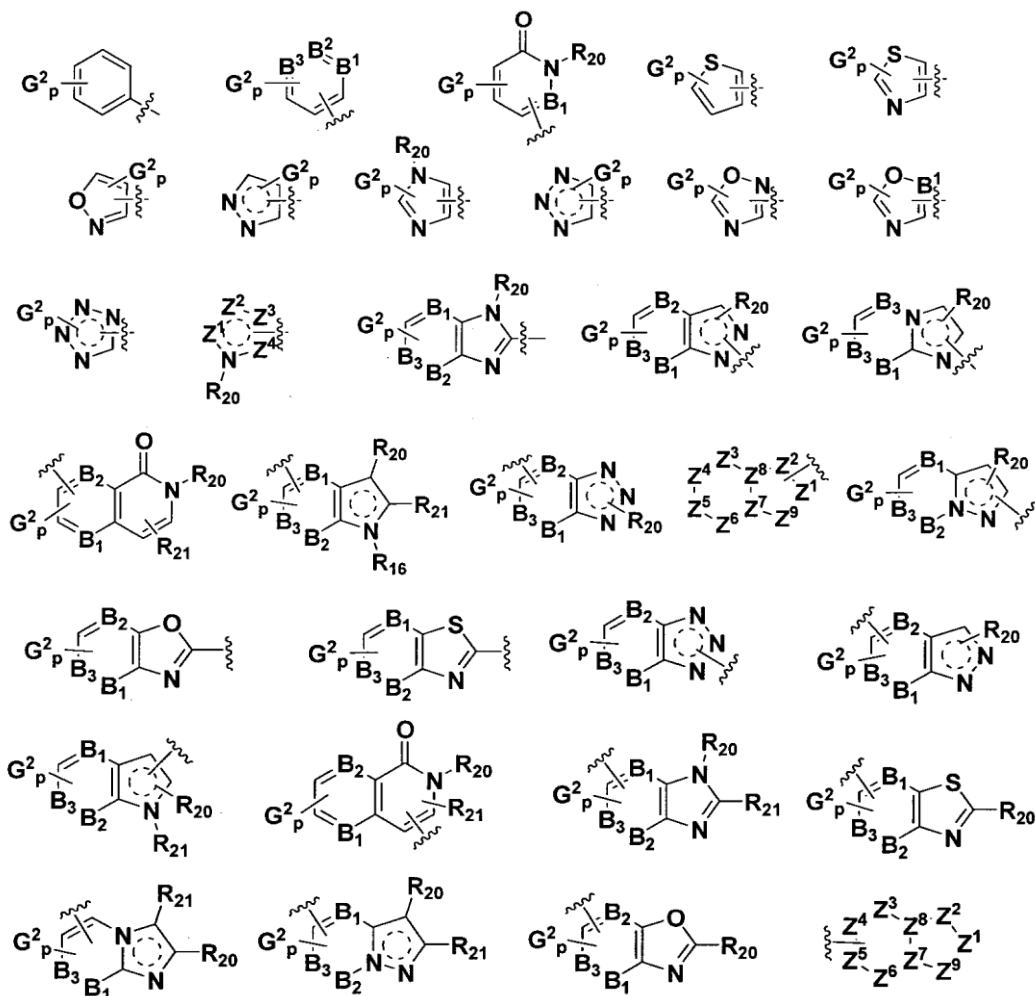
- R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетеро-циклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщується 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

- M незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного замісника, вибраного з (C_2-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₂- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₂- (C_0-C_6) алкілу-O, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₂- (C_0-C_6) алкіл-S, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₂- (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂C(=O)- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂C(=O)- (C_2-C_6) алкіл-O, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂C(=O)- (C_2-C_6) алкіл-S, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₂- (C_0-C_6) алкілу або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂-C(=O)-NR₁₃- (C_0-C_6) алкілу; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця; при цьому кожне кільце необов'язково
 35 додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіларилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

- R₁₂ та R₁₃ кожне незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, (C_1-C_6) алкіларилу, арильного, гетеро-циклоалкільного, гетероарильного кільця, при цьому кожний заміщуваний атом вуглецю в R₁₂, R₁₃ необов'язково додатково заміщений воднем, OH, (C_1-C_6) алкілом, (C_0-C_4) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, OR₁₄, SR₁₄, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(=O)-R₁₅, C(=O)-NR₁₄R₁₅, S(=O)₂-NR₁₄R₁₅, NR₁₄S(=O)₂-R₁₅, C(=O)-OR₁₄, C(=NR₁₄)-NR₁₅, де R₁₄ та R₁₅ кожне незалежно вибрано з H, (C_1-C_4) алкілу або (C_1-C_4) алкілгало;

- Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_3-C_7) гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче – арил або гетероарил.

50



Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, O-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгало, O-(C_3 - C_6)алкінілу, O-(C_3 - C_6)алкенілу, O-(C_2 - C_6)алкіл-OR₁₄, O-(C_3 - C_7)циклоалкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгетероарилу, O-(C_1 - C_6)алкіларилу, (C_0 - C_6)алкіл-OR₁₄, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1 - C_6)алкіларилу, (C_1 - C_6)алкіл-гало-OR₁₇, (C_3 - C_6)алкініл-OR₁₇, (C_3 - C_6)алкеніл-OR₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S-R₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-S-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, O-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгало, O-(C_3 - C_6)алкінілу, O-(C_3 - C_6)алкенілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгетероарилу, O-(C_1 - C_6)алкіл-арилу, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $r > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_1 - C_6)алкіл-CN, (C_1 - C_6)алкіл-O-(C_0 -


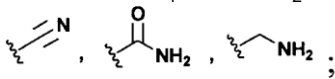
C_6 алкілу, (C_1-C_6) алкіл- $N((C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арилу;

$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7, Z^8$ та Z^9 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -
5 $C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

B^1, B^2 та B^3 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з $-C-$, $-N-$, $-O-$ або $-S-$, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

10 Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

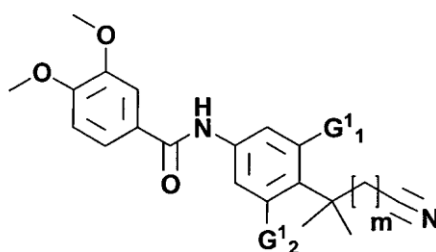
Зрозуміло, що:

Коли G^1_1 та G^1_2 представляють одночасно водень, то  не може бути
;

Групи G^1_1 та G^1_2 не можуть представляти одночасно OH;

15 Якщо M представляє необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, то Q не може бути H.

Іншими кращими сполуками даного винаходу є сполуки формули I-A2-a:



I-A2-a

20 або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

G^1_1 та G^1_2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N- (C_0-C_6) алкілу) $_2$, N- (C_0-C_6) алкіл- $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N- (C_0-C_6) алкіл(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N- (C_0-C_6) алкіл- $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або N- (C_0-C_6) алкіл(гетероарилалкілу);

35 R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N- (C_0-C_6) алкілу) $_2$, N- (C_0-C_6) алкіл- $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N- (C_0-C_6) алкіл(арилу);

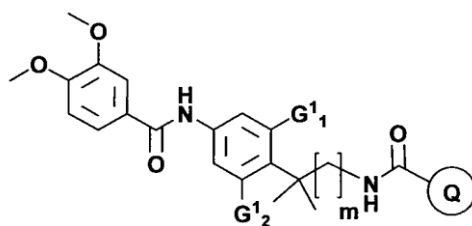
m позначає ціле число від 0 до 2;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

45 Зрозуміло, що:

Коли G^1_1 та G^1_2 представляють одночасно водень, то m не може дорівнювати 0.

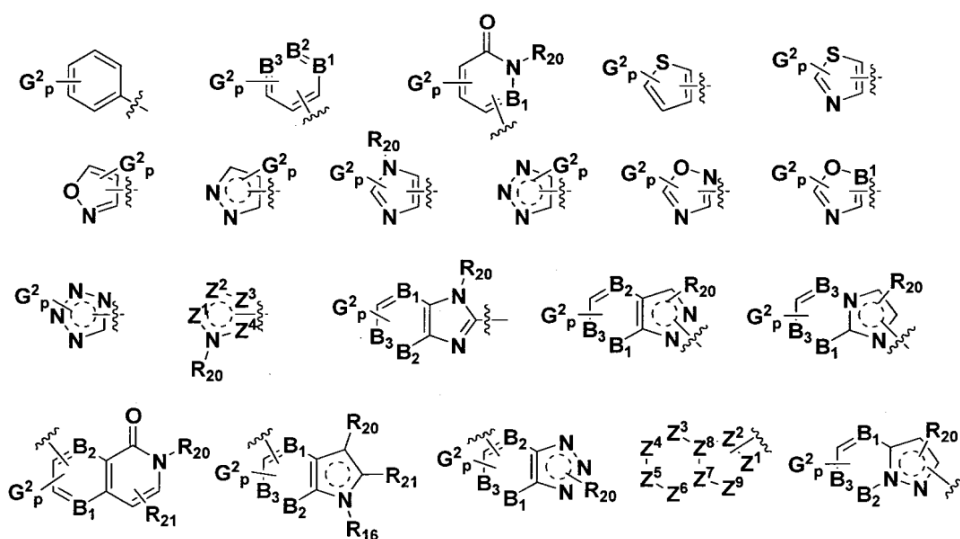
У кращому варіанті формули I-A2 запропоновані сполуки представлені формулою I-A2-b, наведеною нижче:

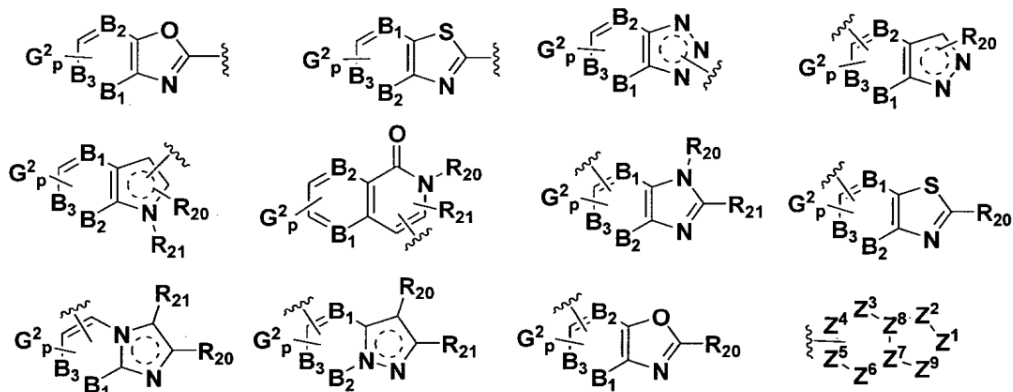


I-A2-b

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

- G^1 та G^2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(гетероарилалкілу);
- R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщують 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);
- m позначає ціле число від 0 до 2;
- Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_3-C_7) гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче - арил або гетероарил:





Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, O-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгало, O-(C_3 - C_6)алкінілу, O-(C_3 - C_6)алкенілу, O-(C_2 - C_6)алкіл-OR₁₄, O-(C_3 - C_7)циклоалкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгетероарилу, O-(C_1 - C_6)алкіларилу, (C_0 - C_6)алкіл-OR₁₄, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1 - C_6)алкіларилу, (C_1 - C_6)алкіл-гало-OR₁₇, (C_3 - C_6)алкініл-OR₁₇, (C_3 - C_6)алкеніл-OR₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S-R₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-S-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C_2 - C_6)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0 - C_6)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0 - C_6)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, O-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгало, O-(C_3 - C_6)алкінілу, O-(C_3 - C_6)алкенілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгетероарилу, O-(C_1 - C_6)алкіл-арилу, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

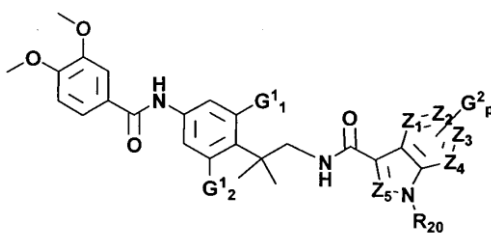
R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} та R_{21} кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_1 - C_6)алкіл-CN, (C_1 - C_6)алкіл-O-(C_0 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкіл-N((C_0 - C_6)алкілу)₂, (C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-O-(C_0 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгетероциклоалкілу, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкіл-гетероарилу, арилу;

Z^1 , Z^2 , Z^3 , Z^4 , Z^5 , Z^6 , Z^7 , Z^8 та Z^9 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

B^1 , B^2 та B^3 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з -C-, -N-, -O- або -S-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

В одному аспекті запропоновані сполуки представлені формулою I-A2-b, в якій гетероциклічне кільце позначене формулою I-A2-b1, наведеною нижче:



I-A2-b1

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

G^1 та G^2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-гало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

r позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли r>1, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ та R₂₀ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, $(C_1-$

C_6)алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл- гетероарилу, арилу;

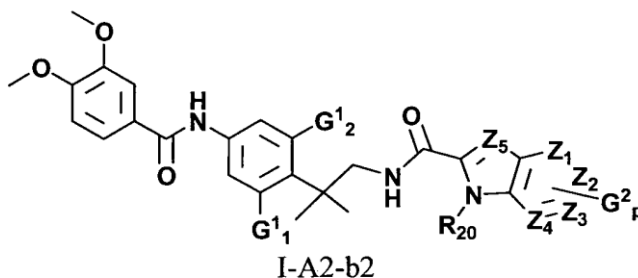
Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, $-C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

5 Z^5 незалежно вибрано з $-C-$ або $-N-$, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Кращими запропонованими сполуками є сполуки формули I-A2-b2, наведеної нижче:

10



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

15 G^1 та G^2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C_0-C_6 -алкілу)₂, N((C_0-C_6) алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C_0-C_6) алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(гетероарилалкілу);

20 R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C_0-C_6 -алкілу)₂, N((C_0-C_6) алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C_0-C_6) алкіл)(арилу);

35 Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_2-C_6) алкіл-OR₁₄, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл- гало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл- S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл- NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл- OC(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл- NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5

незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли p>1, групи G² можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

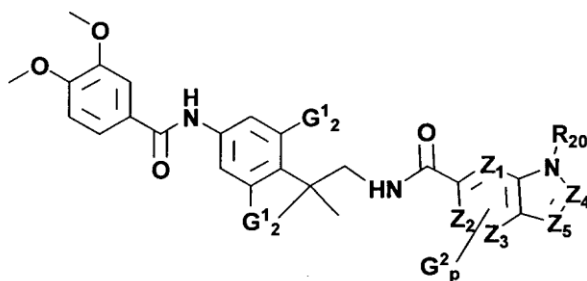
R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ та R₂₀ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу, арилу;

Z¹, Z², Z³ та Z⁴ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G²_p;

Z⁵ незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G²_p;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Іншими кращими сполуками даного винаходу є сполуки формули I-A2-b3:



I-A2-b3

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

G¹₁ та G¹₂ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₀-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

Групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-

C_6)алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл- OR_{14} , (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-гало- OR_{17} , (C_3-C_6) алкініл- OR_{17} , (C_3-C_6) алкеніл- OR_{17} , (C_0-C_6) алкіл- $S-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-OR_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $O-C(=O)-NR_{17}R_{18}$ або (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-C(=O)-NR_{18}R_{19}$; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу;

p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

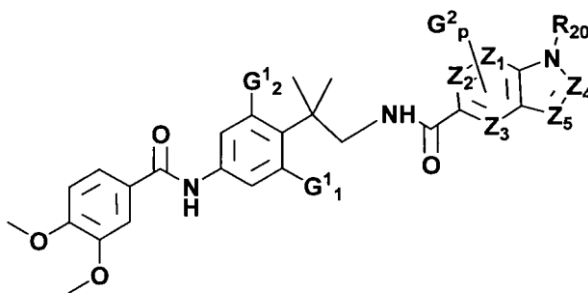
R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} та R_{20} кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкіл- $N((C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арилу;

Z^1 , Z^2 та Z^3 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, $-C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

Z^4 та Z^5 незалежно вибрано з $-C-$ або $-N-$, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Іншими конкретними варіантами даного винаходу є сполуки формули I-A2-b4:



I-A2-b4

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

G^1_1 та G^1_2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл- OR_9 , (C_0-C_6) алкіл- NR_9R_{10} , (C_0-C_6) алкіл- NR_9COR_{10} , (C_0-C_6) алкіл- $NR_9SO_2R_{10}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{11}CONR_{10}R_9$, (C_0-C_6) алкіл- SR_9 , (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2NR_{10}R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-(C_1-C_6)$, (C_0-C_6) алкіл- $C(O)-O-R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)NR_{10}R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=NR_{10})R_9$ або (C_0-C_6) алкіл- $C(=NOR_{10})R_9$, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), O (гетероциклоалкілу), $N(C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, $N((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або $N((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, $(C_1-$

C_6)алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), O -арилалкілу, O -гетероарилалкілу, $N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)арилалкілу)$ або $N((C_0-C_6)алкіл)(гетероарилалкілу)$;

R_9 , R_{10} , R_{11} кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN , (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), $N(C_0-C_6)$ алкілу₂, $N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або $N((C_0-C_6)алкіл)(арилу)$;

Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN , OH , нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- OR_{14} , $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл- OR_{14} , (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арил, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-гало- OR_{17} , (C_3-C_6) алкініл- OR_{17} , (C_3-C_6) алкеніл- OR_{17} , (C_0-C_6) алкіл- $S-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-OR_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $O-C(=O)-NR_{17}R_{18}$ або (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-C(=O)-NR_{18}R_{19}$; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN , OH , нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арил, O -арилу;

p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

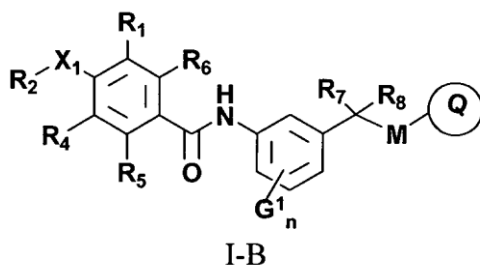
R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} та R_{20} кожна незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл- CN , (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкіл- $N((C_0-C_6)алкілу)_2$, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арил;

Z^1 , Z^2 та Z^3 кожна незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, $-C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

Z^4 та Z^5 незалежно вибрано з $-C-$ або $-N-$, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

Будь-яке, N або S , несуче кільце може бути зображене в його N -оксидній, S -оксидній або S -діоксидній формі.

Сполуками даного винаходу, яким віддається особлива перевага, є сполуки формули I-B:



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

X_1 незалежно вибрано з O , NR_3 ;

R_3 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкілу-

CN, (C₂-C₆)алкіл-О-(C₁-C₆)алкілу, (C₂-C₆)алкіл-О-(C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкіл-О-(C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкіл-О-(C₃-C₇)циклоалкілу або (C₂-C₆)алкіл-О-алкілциклоалкілу;

R₁ позначає незалежно водень, ОН, необов'язково заміщений О-(C₀-C₆)алкіл, О-(C₂-C₆)алкініл, О-(C₂-C₆)алкеніл, О-(C₃-C₇)циклоалкіл, О-алкілциклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₀-C₆)алкілгало або (C₀-C₆)алкіл-CN;

R₂ позначає незалежно водень, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₂-C₆)алкініл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₄-C₁₀)алкілциклоалкіл, (C₁-C₆)гетероциклоалкіл, (C₁-C₆)алкілгетероарил, (C₁-C₆)алкіларил або (C₁-C₆)алкіл-CN; R₁ та R₂ згідно з вищеведеними визначеннями можна поєднувати для утворення гетероциклоалкільного кільця;

R₄ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, ОН, (C₀-C₆)алкілу-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₁-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, О-(C₀-C₆)алкілу, О-алкілциклоалкілу, О(арилу), О(гетероарилу), О(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

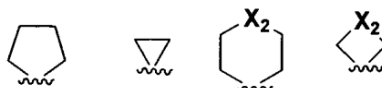
R₅, R₆ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₁-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, О-(C₀-C₆)алкілу, О-алкілциклоалкілу, О(арилу), О(гетероарилу), О(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

G¹ незалежно вибрано з групи, що складається з водню, ОН, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₁-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, О-(C₀-C₆)алкілу, О-алкілциклоалкілу, О(арилу), О(гетероарилу), О(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, О-(C₀-C₆)алкілу, О-алкілциклоалкілу, О(арилу), О(гетероарилу), О-арилалкілу, О-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, О-(C₀-C₆)алкілу, О-алкілциклоалкілу, О(арилу), О(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

n позначає ціле число від 1 до 4, за умови що, коли n>1, групи G¹ можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₇ та R₈ незалежно позначають необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкіл, (C₁-C₆)алкілгало, (C₀-C₆)алкіларил, (C₁-C₆)алкіл-О-(C₀-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкілгетероарил, (C₀-C₆)алкіл-гетероциклоалкіл, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₇)циклоалкіл або R₇ та R₈ можуть разом утворювати (C₃-C₆)циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу формули:

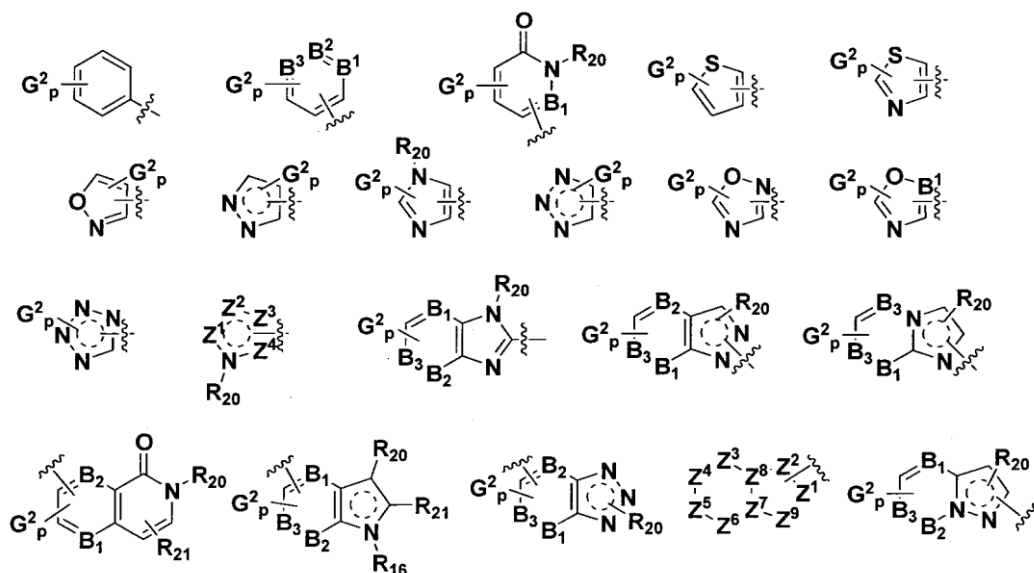


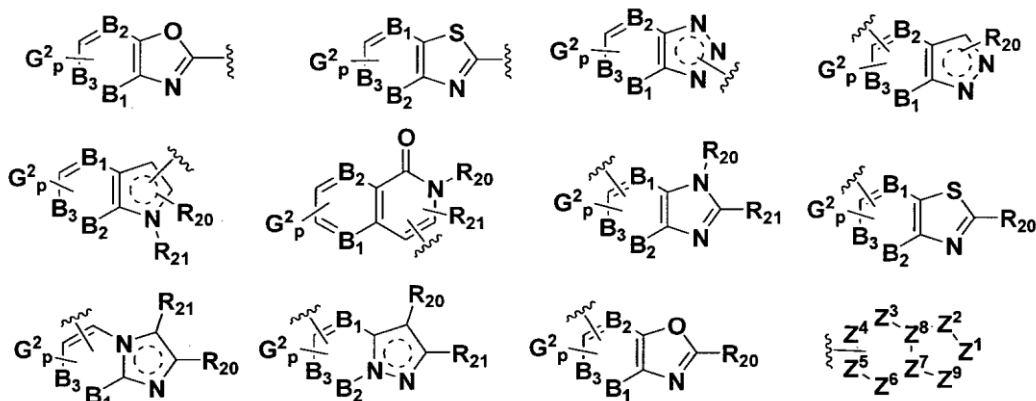
X_2 незалежно вибрано з групи, що складається з CH_2 , O, S, SO_2 ;

М незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного замісника, вибраного з (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгало- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_3-C_6) алкініл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_3-C_6) алкеніл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ - (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{12}$ - (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ NR $_{12}$ - (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{12}$ -S(=O) $_2$ - (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR $_{12}$ - (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR $_{12}$ - (C_0-C_6) алкілу- O , (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR $_{12}$ - (C_0-C_6) алкілу-S, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{12}$ C(=O)- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{12}$ C(=O)- (C_2-C_6) алкілу- O , (C_0-C_6) алкіл-NR $_{12}$ C(=O)- (C_2-C_6) алкілу-S, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{12}$ -C(=O)- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл- $O-C(=O)-NR_{12}$ - (C_0-C_6) алкілу або (C_0-C_6) алкіл-NR $_{12}$ -C(=O)-NR $_{13}$ - (C_0-C_6) алкілу; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного, гетероцикло- алкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арил, O -арилу;

R $_{12}$ та R $_{13}$ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, (C_1-C_6) алкіларилу, арильного, гетеро-циклоалкільного, гетероарильного кільця, при цьому кожний заміщений атом вуглецю в R $_{12}$, R $_{13}$ необов'язково додатково заміщений воднем, OH, (C_1-C_6) алкілом, (C_0-C_4) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, OR $_{14}$, SR $_{14}$, NR $_{14}$ R $_{15}$, NR $_{14}$ C(=O)-R $_{15}$, C(=O)-NR $_{14}$ R $_{15}$, S(=O) $_2$ -NR $_{14}$ R $_{15}$, NR $_{14}$ S(=O) $_2$ -R $_{15}$, C(=O)-OR $_{14}$, C(=NR $_{14}$)-NR $_{15}$, де R $_{14}$ та R $_{15}$ кожне незалежно вибрано з H, (C_1-C_4) алкілу або (C_1-C_4) алкілгало;

Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_3-C_7) гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче - арил або гетероарил:





Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_2-C_6) алкіл-OR₁₄, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-гало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N- (C_0-C_6) алкілу₂, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арилу;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, Z⁸ та Z⁹ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

B¹, B² та B³ кожне незалежно вибрано з групи, що складається з -C-, -N-, -O- або -S-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

Зрозуміло, що:

Якщо X₁ являє собою O, то R₁ представлене O- (C_1-C_6) алкілом, O- (C_2-C_6) алкінілом, O- (C_2-C_6) алкенілом, O- (C_3-C_7) циклоалкілом, O-алкілциклоалкілом;

X₁-R₂ та R₁ не можуть представляти одночасно OH;

Якщо R₇ та R₈ представляють одночасно CH₃, то M-Q не можуть представляти CH₃;

R₇ та R₈ не можуть представляти одночасно (C_0-C_6) алкіларил, (C_0-C_6) алкілгетероарил;

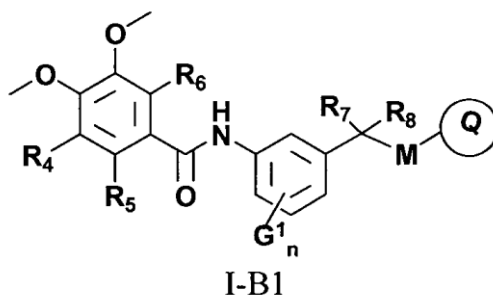
Якщо R₅ або R₆ представлені (C_0-C_6) алкіл-OR₉, то R₉ не може представляти водень;

Групи G^1_n не можуть представляти одночасно OH;

Якщо R₇, R₈ та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, то Q не

може бути Н.

В одному аспекті запропоновані сполуки представлені формулою I-B, в якій групи R_1 та R_2 позначені, як у формулі I-B1, наведеній нижче:



5

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

R_4 , R_5 , R_6 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_1-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

G^1 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(гетероарилалкілу);

R_9 , R_{10} , R_{11} кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетеро-циклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

n позначає ціле число від 1 до 4, за умови що, коли $n > 1$, групи G^1 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_7 та R_8 вибрані з групи формули:



X_2 незалежно вибрано з групи, що складається з CH₂, O, S, SO₂;

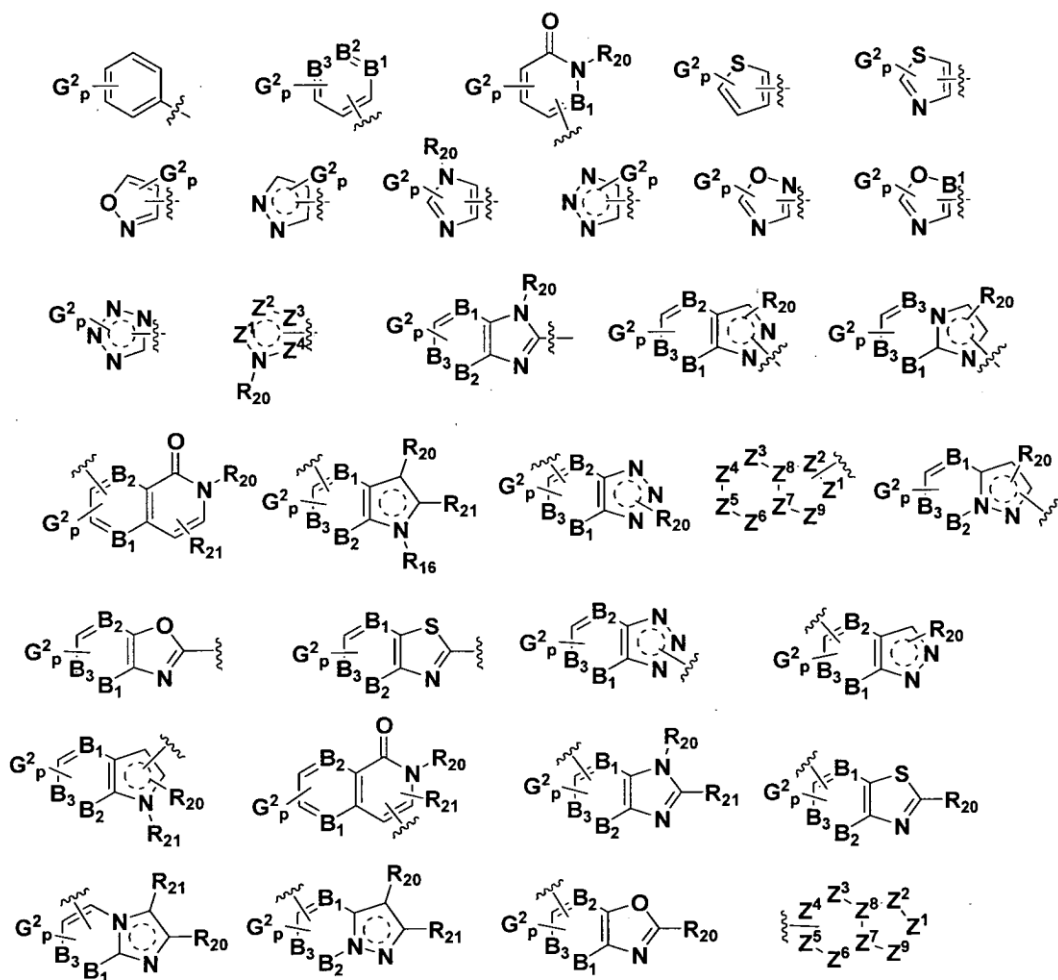
M незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного замісника, вибраного з (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_3-C_6) алкініл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_3-C_6) алкеніл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S- (C_0-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)- (C_0-C_6) алкілу, $(C_0-$

C_6 алкіл-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₂-C₆)алкілу-O, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₂-C₆)алкілу-S, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу-O, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу-S, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-NR₁₃-(C₀-C₆)алкілу; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного, гетероцикло- алкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5

незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

R₁₂ та R₁₃ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, (C₁-C₆)алкіларилу, арильного, гетеро-циклоалкільного, гетероарильного кільця, при цьому кожний заміщуваний атом вуглецю в R₁₂, R₁₃ необов'язково додатково заміщений воднем, OH, (C₁-C₆)алкілом, (C₀-C₄)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, OR₁₄, SR₁₄, NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(=O)-R₁₅, C(=O)-NR₁₄R₁₅, S(=O)₂-NR₁₄R₁₅, NR₁₄S(=O)₂-R₁₅, C(=O)-OR₁₄, C(=NR₁₄)-NR₁₅, де R₁₄ та R₁₅ кожне незалежно вибрано з H, (C₁-C₄)алкілу або (C₁-C₄)алкілгало;

Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче – арил або гетероарил:



Групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з

водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₀-C₆)алкіл-OR₁₄, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкіл- гало-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкеніл-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл- S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл- NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл- OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл- NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожну незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу, арилу;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, Z⁸ та Z⁹ кожну незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G²_p;

B¹, B² та B³ кожне незалежно вибрано з групи, що складається з -C-, -N-, -O- або -S-, який може бути додатково заміщений однією групою G²_p;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

Зрозуміло, що:

R₇ та R₈ не можуть представляти одночасно (C₀-C₆)алкіларил, (C₀-C₆)алкілгетероарил;

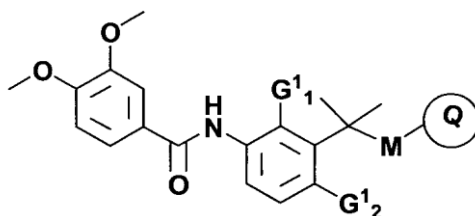
Групи G¹_n не можуть представляти одночасно OH;

Якщо R₇ та R₈ представляють одночасно CH₃, то M-Q не можуть представляти CH₃;

Якщо R₅ або R₆ представлені (C₀-C₆)алкіл-OR₉, то R₉ не може представляти водень;

Якщо R₇, R₈ та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкіл, то Q не може бути H.

У другому аспекті запропоновані сполуки представлені формулою I-B1, в якій групи G¹_n позначені, як у формулі I-B2, наведеній нижче:



I-B2

або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

G¹₁ та G¹₂ кожну незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₀-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-

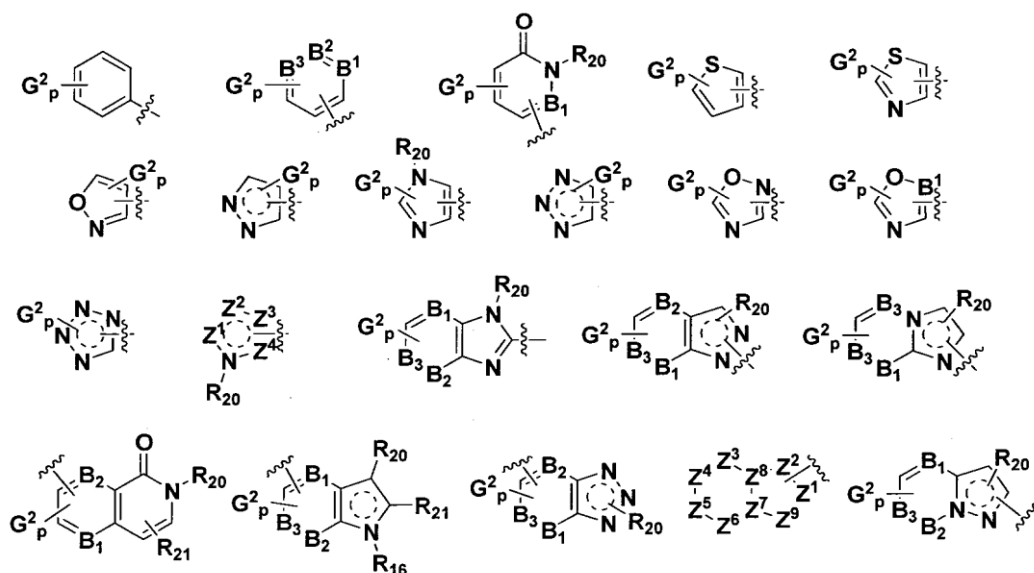
C_6 алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉,
 (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉,
 гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з
 5 них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-
 C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу),
 N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому
 необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного
 гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце
 10 необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-
 C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-
 гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

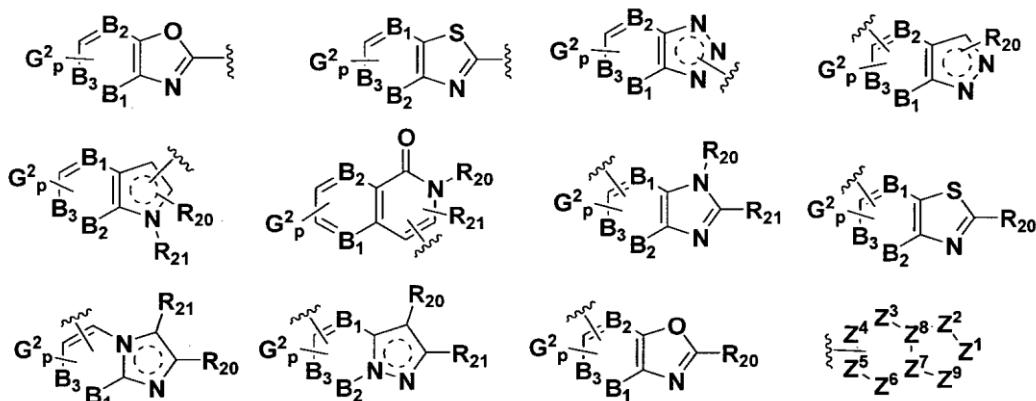
R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-
 (C₃-C₈)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетеро-циклоалкіл,
 гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково
 15 заміщують 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-
 C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-
 C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

М незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного
 замісника, вибраного з (C₂-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-
 20 C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу-O, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-
 C₆)алкіл-S, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-
 NR₁₂C(=O)-(C₂-C₆)алкіл-O, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₂-C₆)алкіл-S, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-(C₀-
 C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₀-
 C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₂-C(=O)-NR₁₃-(C₀-C₆)алкілу;

R₁₂ та R₁₃ кожна незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково
 заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу,
 (C₁-C₆)алкілгетероарилу, (C₁-C₆)алкіларилу, арильного, гетеро-циклоалкільного,
 гетероарильного кільця, при цьому кожний заміщуваний атом вуглецю в R₁₂, R₁₃ необов'язково
 25 додатково заміщений воднем, OH, (C₁-C₆)алкілом, (C₀-C₄)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, OR₁₄, SR₁₄,
 NR₁₄R₁₅, NR₁₄C(=O)-R₁₅, C(=O)-NR₁₄R₁₅, S(=O)₂-NR₁₄R₁₅, NR₁₄S(=O)₂-R₁₅, C(=O)-OR₁₄, C(=NR₁₄)-
 NR₁₅, де R₁₄ та R₁₅ кожна незалежно вибрано з H, (C₁-C₄)алкілу або (C₁-C₄)алкілгало;

Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-
 C₆)алкілгало, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче – арил
 або гетероарил:





Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_2-C_6) алкіл-OR₁₄, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-гало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N- (C_0-C_6) алкілу₂, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арилу;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, Z⁸ та Z⁹ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

B¹, B² та B³ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з -C-, -N-, -O- або -S-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

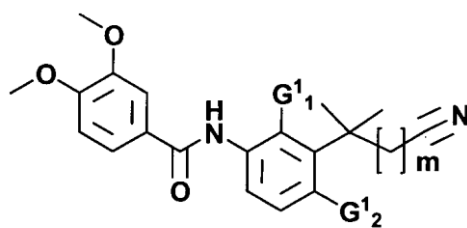
Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Зрозуміло, що:

Групи G^1_1 та G^1_2 не можуть представляти одночасно OH;

Якщо R₇, R₈ та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, то Q не може бути H.

Іншими кращими сполуками даного винаходу є сполуки формули I-B2-a:



I-B2-a

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

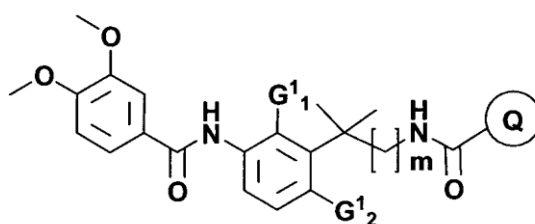
G'_1 та G'_2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгалло, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгалло, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

m позначає ціле число від 0 до 2;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

У кращому варіанті формули I-B2 запропоновані сполуки представлені формулою I-B2-b, наведеною нижче:



I-B2-b

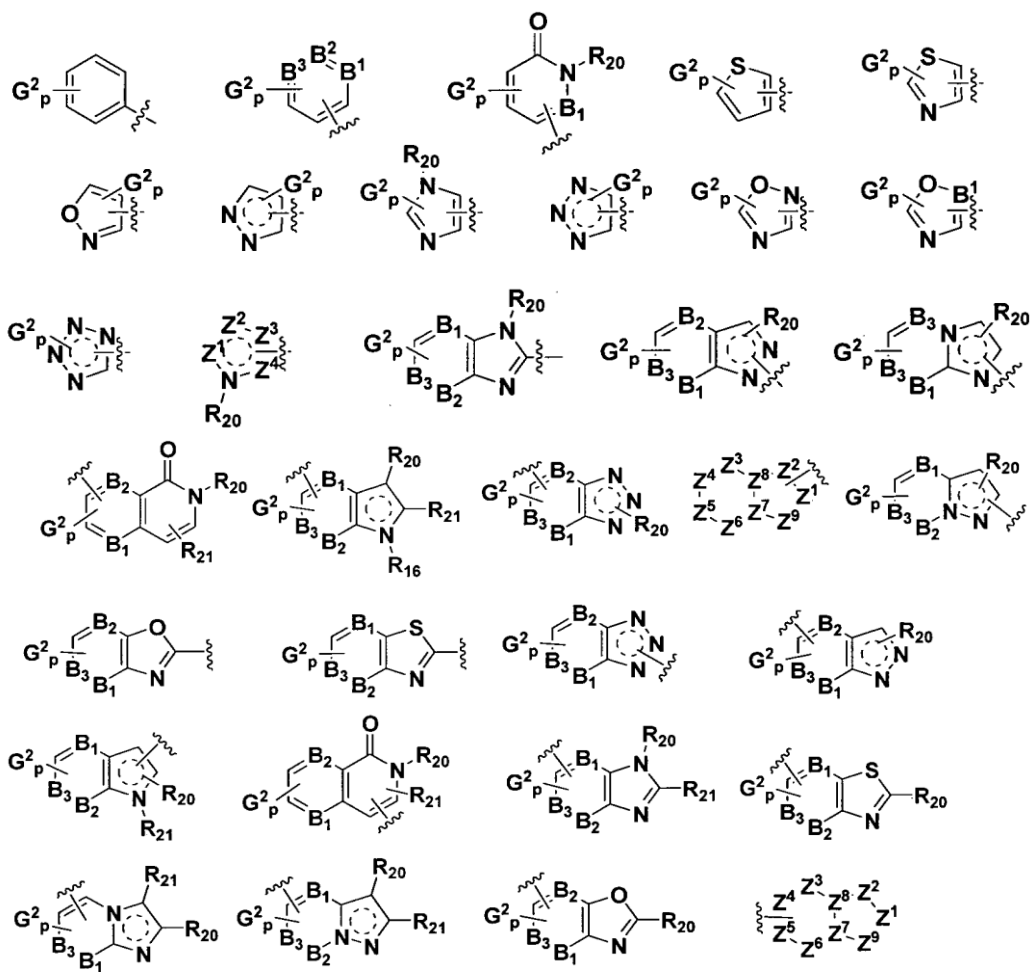
або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

G'_1 та G'_2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгалло, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому

необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₆)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщують 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); m позначає ціле число від 0 до 2;

Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче – арил або гетероарил:



Групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₀-C₆)алкіл-OR₁₄, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкіл-гало-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкеніл-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇,

O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або

гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного

(C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли p>1, групи G² можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

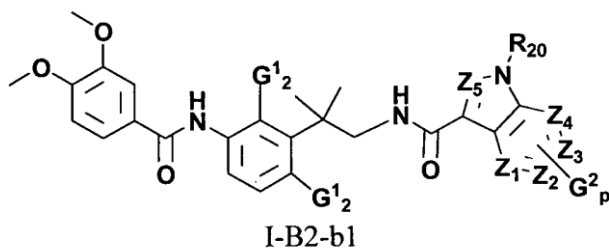
R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу, арилу;

Z¹, Z², Z³, Z⁴, Z⁵, Z⁶, Z⁷, Z⁸ та Z⁹ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G²_p;

B¹, B² та B³ кожне незалежно вибрано з групи, що складається з -C-, -N-, -O- або -S-, який може бути додатково заміщений однією групою G²_p;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

В одному аспекті запропоновані сполуки представлені формулою I-B2-b, в якій гетероциклічне кільце визначене, як у формулі I-B2-b1, наведеній нижче:



або фармацевтично прийнятною сіллю, гідратом або сольватом цих сполук, де:

G¹₁ та G¹₂ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₀-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-OR₁₄, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-гало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-OC(=O)-R₁₇, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу;

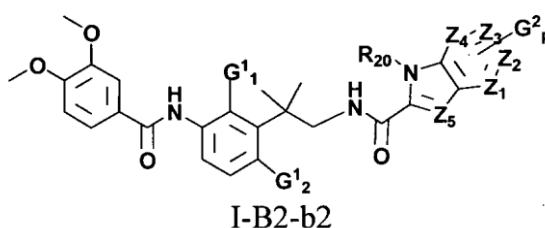
p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ та R₂₀ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N $((C_0-C_6)$ алкілу)₂, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкіл-гетероарилу, арилу;

Z¹, Z², Z³ та Z⁴ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

Z⁵ незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі. Кращими запропонованими сполуками є сполуки формули I-B2-b2, наведеної нижче:



40

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

G^1 та G^2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)- (C_1-C_6) , (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), O (гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце

50

необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

5 R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-
(C₃-C₈)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)(C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

10 Групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₀-C₆)алкіл-OR₁₄, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арил, O-арилу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкіл-гало-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкеніл-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арил, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли р>1, групи G² можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

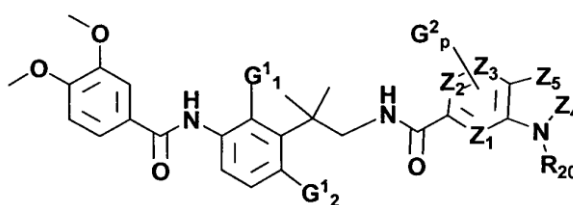
35 R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ та R₂₀ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу, арил;

40 Z¹, Z², Z³ та Z⁴ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G²_p;

Z⁵ незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G²_p;

45 Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Іншими кращими сполуками даного винаходу є сполуки формули I-B2-b3:



I-B2-b3

50 або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

G¹₁ та G¹₂ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-C₆)алкенілу,

(C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₀-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉,

гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгалло, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

Групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгалло, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгалло, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₀-C₆)алкіл-OR₁₄, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкіл-галло-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкеніл-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгалло, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгалло, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіл-арилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли p>1, групи G² можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

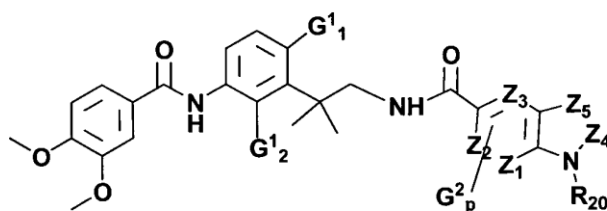
R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ та R₂₀ кожна незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгалло, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл-гетероарилу, арилу;

Z¹, Z² та Z³ кожна незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G²_p;

Z⁴ та Z⁵ незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G²_p;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Іншими конкретними варіантами даного винаходу є сполуки формули I-B2-b4:



I-B2-b4

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цих сполук, де:

G^1 та G^2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

Групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_2-C_6) алкіл-OR₁₄, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкіл-гало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіл-арилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

r позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови що, коли r>1, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ та R₂₀ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N $((C_0-C_6)$ алкілу)₂, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, $(C_3-$

C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкіл- гетероарилу, арилу;

Z¹, Z² та Z³ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G²_p;

Z⁴ та Z⁵ незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G²_p;

Будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі.

Сполуками, яким віддається особлива перевага, є:

3,4-диметокси-N-[4-(1-метил-1-піридин-4-іл-етил)-феніл]-бензамід;

складний метиловий ефір 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти;

3,4-диметокси-N-[4-(1-метилкарбамоїлциклопентил)-феніл]-бензамід;

N-[4-(1-диметилкарбамоїлциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;

3,4-диметокси-N-[4-(1-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-циклопентил)-феніл]-бензамід;

N-{4-[1-(ацетиламінометил)-циклопентил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

N-[3-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;

складний метиловий ефір {1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентил}-карбаминової кислоти;

3,4-диметокси-N-{4-[1-морфолін-4-карбоніл]-циклопентил}-феніл}-бензамід;

N-[4-(1-гідроксиметилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;

N-{4-[1-[(2,2-диметилпропіонаміно)-метил]-циклопентил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

3,4-диметокси-N-[4-(1-уреїдометилциклопентил)-феніл]-бензамід;

N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;

N-[4-(1-ацетиламіно-1-метилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;

3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-етил]-феніл}-бензамід;

{1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-амід триазол-4-карбонової кислоти;

N-{4-[2-(циклопропанкарбоніламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

N-[4-(2-бензоїламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід фуран-2-карбонової кислоти;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід бензотіазол-2-карбонової кислоти;

N-{4-[1,1-диметил-2-(3-фенілпропіонаміно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

N-{4-[2-(циклопентанкарбоніламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

N-{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-ізонікотинамід;

N-[4-(1,1-диметил-диметил-2-пропілніламіноетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;

3,4-диметокси-N-{4-[2-(метоксиацетиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-бензамід;

3,4-диметокси-N-{4-[1-(2-метоксиетил)-метилкарбамоїл]-циклопентил}-феніл}-бензамід;

N-{4-[2-(4-фторобензоїламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід піразоло[1,5-а]піридин-3-карбонової кислоти;

N-{4-[2-(2-циклопентилацетиламіно)N-{4-[2-(2-циклопентилацетиламіно)метоксибензамід];

3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-феніл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-етил]-феніл}-бензамід;

N-{4-[1,1-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламіно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

N-{4-[2-(ацетилметиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

N-{4-[1,1-диметил-2-(3-метилбутириламіно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

N-{4-[1,1-диметил-2-(2-феноксиацетиламіно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 5-метил-2-феніл-2Н-[1,2,3]тріазол-4-карбонової кислоти;

3,4-диметокси-N-{4-[2-(2-метоксибензоїламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-бензамід;

N-{4-[2-[2-(2,5-диметилтіазол-4-іл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-

диметоксибензамід;

складний метиловий ефір {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-карбаминової кислоти;

3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-феноксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-етил]-феніл}-бензамід;

N-{4-[1-(ацетиламінометил)-циклопропіл]-феніл}-3,4-диметоксибензамід;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 5-оксопіролідін-2-карбонової кислоти;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід тетрагідропіран-4-карбонової

| | | |
|----|--|--|
| | кислоти; | |
| | N-(4-{1,1-диметил-2-(((1S,2S)-2-фенілциклопропанкарбоніл)-аміно)-етил}-феніл)-3,4-диметоксибензамід; | |
| 5 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-хлоро-1H-індол-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти; |
| | N-(4-{1,1-диметил-2-(2-оксо-оксазолідин-3-іл)-етил}-феніл)-3,4-диметоксибензамід; | |
| 10 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1,3-диметил-1H-тієно[2,3-с]піразол-5-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1H-пірол-2-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 2-диметиламініотіазол-4-карбонової кислоти; |
| 15 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 2-ацетиламініотіазол-4-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | тіазол-4-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1H-імідазол-4-карбонової кислоти; |
| 20 | N-{4-[1,1-диметил-2-(2-феноксипропіоніламіно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 3,5-диметилізоксазол-4-карбонової кислоти; |
| | N-{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-нікотинамід; | |
| 25 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | тіофен-2-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | [1,2,3]тіадіазол-4-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | тіофен-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти; |
| 30 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | піридин-2-карбонової кислоти; |
| | N-[4-(ціанодиметилметил)-2-метоксифеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | тіазол-5-карбонової кислоти; |
| | 3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід; | |
| 35 | N-[3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | 3,4-диметокси-N-[4-(2-метокси-1,1-диметилетил)-феніл]-бензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1H-індол-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | піразоло[1,5-а]піримідин-3-карбонової кислоти; |
| 40 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 4-бром-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1,5-диметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти; |
| 45 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 2,5-диметил-2H-піразол-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1H-індазол-3-карбонової кислоти; |
| 50 | N-[3-(2-ацетиламіно-1,1-диметилдетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-[2-хлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-[3-(1-ціаноциклопропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти; |
| 55 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-4-феніл-1H-піразол-3-карбонової кислоти; |
| | N-[4-(ціанодиметилметил)-2-метилфеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-[4-(ціанодиметилметил)-3-фторфеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| 60 | N-[4-(ціанометилфенілметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |

| | | |
|----|--|--------------------------------|
| | N-[3-хлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-[4-(ціанодиметилметил)-3-трифторметилфеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метоксифеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| 5 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індол-3-карбонової |
| | кислоти; | |
| | {1-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-амід | 1-метил-1Н-індазол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| | {1-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-амід | 1Н- |
| | індазол-3-карбонової кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-ацетил-1Н-індол-3- |
| 10 | карбонової кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-ізопропіл-1Н-індол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індол-2-карбонової |
| | кислоти; | |
| 15 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індазол-3-карбонової |
| | кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1Н-індол-2- |
| | карбонової кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-метилфеніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індазол-3- |
| 20 | карбонової кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-метилфеніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1Н-індазол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| | N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-метокси-1Н-індазол-3- |
| 25 | карбонової кислоти; | |
| | {2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індазол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| | N-[4-(2-ціано-1,1-диметилметил)феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| 30 | N-{4-[1,1-диметил-2-(4-сульфамойлбензоїламіно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | бензо[b]тіофен-3-карбонової |
| | кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| 35 | N-[6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-фтор-1Н-індазол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| | N-[3,5-дихлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1Н-індазол-3- |
| 40 | карбонової кислоти; | |
| | N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-хлорфеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індазол-6-карбонової |
| | кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-оксо-1,2-дигідро-ізохінолін- |
| | 3-карбонової кислоти; | |
| 45 | N-[4-хлор-3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-{4-[2-(2-1Н-індол-3-іл-ацетиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-метил-1Н-піразол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 2-оксо-1,2-дигідро-хінолін-3- |
| 50 | карбонової кислоти; | |
| | N-{4-[2-(2-гідроксибензоїламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-{4-[2-(4-гідроксибензоїламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[2-хлор-5-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-метил-1Н-індазол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| 55 | N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-[4-(ціанодиметилметил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| | N-{4-[2-(3-гідроксибензоїламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід; | |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-ізопропіл-1Н-індазол-3- |
| | карбонової кислоти; | |
| 60 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1-бутил-1Н-індазол-3- |

| | | |
|----|---|--|
| | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 3,5-диметил-1Н-піразол-4- |
| | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-хлор-1Н-індазол-3- |
| 5 | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-фтор-1Н-індол-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-метокси-1Н-індол-3- |
| 10 | карбонової кислоти; N-{4-[2-(4-метансульфоніламіно-бензоїламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметокси- бензамід; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індол-5-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 6-фтор-1Н-індазол-3- |
| 15 | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-феніл-1Н-піразол-3- |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 3-феніл-1Н-піразол-4- |
| 20 | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 3,5-диметил-1Н-індол-2- |
| | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індазол-5-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 3-метил-1Н-піразол-4- |
| 25 | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індол-4-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 7-фтор-1Н-індазол-3- |
| 30 | карбонової кислоти; N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-фторфеніл]-3,4-диметоксибензамід; N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-трифторметил-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід; N-[2'-хлор-6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід; N-[3'-хлор-6-(2-ціанопропан-2-іл)біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід; N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-4-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| 35 | N-[4-(3-ацетиламіно-1,1-диметилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | імідазо[1,2-а]піридин-3- |
| | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-бензоімідазол-2- |
| 40 | карбонової кислоти; N-[4-(ціанодиметилметил)-3-ізопропенілфеніл]-3,4-диметоксибензамід; N-[4-(ціанодиметилметил)-3-гідроксифеніл]-3,4-диметоксибензамід; N-[4-(ціанодиметилметил)-3-циклопропілфеніл]-3,4-диметоксибензамід; N-[3-(ціано-4-(ціанодиметилметил)-феніл)-3,4-диметоксибензамід; N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-метилбіфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| 45 | N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-метоксибіфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід; N-[4'-хлор-6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід; N-[4-(ціанодиметилметил)-3-тіофен-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-метил-1Н-індазол-3- |
| 50 | карбонової кислоти; {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-індол-6-карбонової кислоти; |
| | N-(4-{2-[2-(2-метансульфоніламінофеніл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил}-феніл)-3,4- диметоксибензамід; N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід; | |
| 55 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 6-фтор-1Н-індол-3-карбонової кислоти; |
| | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 5-фтор-1Н-індол-2-карбонової кислоти; |
| 60 | {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід | 1Н-піроло[2,3-b]піридин-3- |
| | карбонової кислоти; | |

- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 4-фтор-1H-індол-3-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 7-фтор-1H-індол-3-карбонової кислоти;
- 5 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-піроло[3,2-b]піридин-3-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-піроло[3,2-c]піридин-3-карбонової кислоти;
- 10 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-2-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід;
- N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піримідин-5-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-a]піримідин-3-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-a]піримідин-2-карбонової кислоти;
- 15 N-(4-{2-[2-(5-фторіндол-1-іл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил}-феніл)-3,4-диметоксибензамід;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-a]піридин-6-карбонової кислоти;
- 20 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 5-фтор-1-(2-метоксиетил)-1H-індол-3-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-(3-диметиламінопропіл)-5-фтор-1H-індол-3-карбонової кислоти;
- 25 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 6-фтор-1H-бензоімідазол-2-карбонової кислоти;
- {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-амід імідазо[1,2-a]піридин-3-карбонової кислоти;
- N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід;
- 30 {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонової кислоти;
- {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонової кислоти;
- 35 N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензамід;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-a]піридин-3-карбонової кислоти;
- 40 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-морфолін-4-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід;
- N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід;
- N-[4-(ціанодиметилметил)-3-тіофен-2-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;
- 45 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 2-метил-1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1,2-диметил-1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;
- 50 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-гідрокси-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-a]піридин-3-карбонової кислоти;
- 55 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-карбонової кислоти;
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 3H-імідазо[4,5-c]піридин-2-карбонової кислоти;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід карбонової кислоти;

1Н-піроло[2,3-с]піридин-3-

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід b)піридин-3- карбонової кислоти;

5-фтор-1Н-піроло[2,3-

5 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід c)піридин-3-карбонової кислоти;

7-фтор-1Н-піроло[2,3-

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід c)піридин-3-карбонової кислоти;

5-хлор-1Н-піроло[2,3-

10 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід c)піридин-3-карбонової кислоти;

5-фтор-1Н-піроло[2,3-

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-вінілфеніл]-3,4-диметоксибензамід;

N-(4-(4-ацетамідо-2-метилбутан-2-іл)-3-(піридин-3-іл)-феніл)-3,4-диметоксибензамід;

Даний винахід включає також можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

15 Винахід відноситься до фармацевтично прийнятних солей приєднання кислоти сполук формули (I) та композицій, що включають такі сполуки, з фармацевтично прийнятними носіями та допоміжними речовинами.

20 Винахід відноситься до способу лікування або профілактики стану у ссавця, в тому числі людини, в лікуванні або профілактиці якого діє або допомагає модулюючий ефект антагоністів ФСГ.

Винахід відноситься до способу лікування або профілактики розладів, вибраних з групи, що включає фіброми матки, ендометріоз, полікістоз яєчників, дисфункціональну маткову кровотечу, остеопороз, рак молочної залози та рак яєчників; зниження рівня ооцитів; зниження рівня сперматоцитів; жіночу та чоловічу контрацепцію, у суб'єкта, що її потребує, яка передбачає введення суб'єкту терапевтично ефективної кількості сполуки за п. 1 формули винаходу.

Винахід відноситься до композицій, які забезпечують від 0,01 до 1000 мг активного інгредієнта на одиницю дози. Ці композиції можна вводити будь-яким відповідним шляхом. Наприклад, перорально у формі капсул тощо, парентерально у формі розчинів для ін'єкцій, місцево у формі мазей або примочок, в очі у формі очних крапель, ректально у формі супозиторіїв, інтраназально або через шкіру у формі систем доставки типу пластирів.

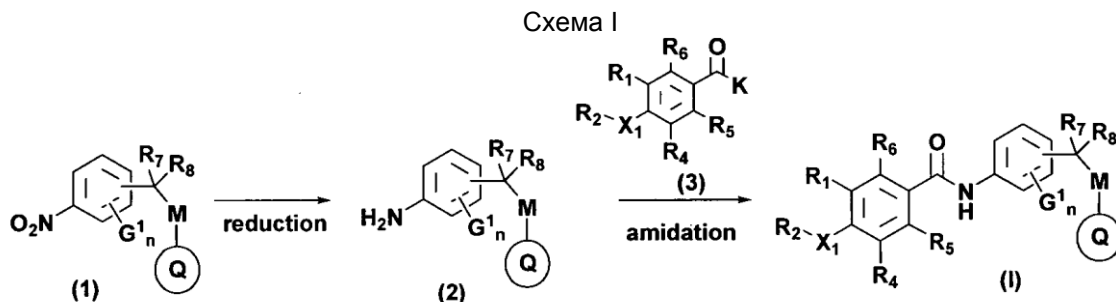
Запропоновані фармацевтичні композиції можна готувати традиційними в даній галузі; тип застосованої фармацевтичної композиції буде залежати від заданого шляху введення. Загальна денна доза коливається, як правило, в межах 0,05-2000 мг.

Способи синтезу

35 Запропоновані сполуки можна синтезувати згідно зі стандартною хімічною методологією, описаною в літературі, або з комерційно доступного вихідного матеріалу, або з вихідного матеріалу, який можна синтезувати, як описано в літературі.

Сполуки загальної формули I можна синтезувати за наступною схемою синтезу. Якщо не зазначено інше, то R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, X₁, G_n, M та Q є такими, як визначено вище.

40 У всіх схемах, описаних нижче, мається на увазі, що захисні групи для чутливих або реакційноздатних груп застосовують там, де це необхідно за загальними принципами хімії. Захисними групами маніпулюють відповідно до стандартних методів органічного синтезу (Green T.W. and Wuts P.G.M. (1991) Protecting Groups in Organic Synthesis, John Wiley et Sons). Ці групи видаляють на відповідному етапі синтезу сполуки, використовуючи методи, добре відомі фахівцям. Вибір способу, а також умов реакції та порядку її проведення має відповідати синтезу сполук формули I.



reduction - відновлення; amidation - амідування

Згідно зі Схемою I, нітросполуки загальної формули (1) можна відновити до відповідних похідних аніліну (2) за умов, очевидних для фахівців в цій галузі. Нітрогрупу зручніше за все можна відновити шляхом каталітичного гідрування у присутності відповідного каталізатора, наприклад паладію або платини. Цю реакцію зазвичай здійснюють у нижчому спирті (метанолі, етанолі і т.п.), приблизно при атмосферному тиску водню та кімнатній температурі.

Сполуки загальної формули (1) можна синтезувати шляхом зв'язування анілінів формули (2) зі сполуками формули (3), де К може бути або гідроксильною групою, або галідом, наприклад хлором (огляд відповідних реакцій наведений Carey, F.A. and Sundberg, R.J. *Advanced Organic Chemistry*, Third Edition (1990), Plenum Press, New York and London, pg 145). Сполуки (3) є або комерційно доступними, або відомими в галузі, або їх можна легко синтезувати, використовуючи процедури, аналогічні процедурам, описаним у літературі для відомих сполук. Зв'язування між анілінами (2) та реагентом (3) можна здійснювати кількома шляхами. Наприклад, у випадку, коли К є галогеном, наприклад хлором, анілін (2) піддають реакції з відповідним ацилгалогідом (3) методами, добре відомими фахівцям. Цю реакцію можна прискорити основою, наприклад триетиламіном, піридином, 4-диметиламінопіридином і т.п., або нерозбавленим, або у відповідному розчиннику (наприклад, дихлорметані). Цю реакцію зазвичай проводять в температурному діапазоні 0-130 °C упродовж періоду 1-74 години. Реакцію можна здійснювати при звичайному нагріванні (використовуючи масляну баню) або при мікрохвильовому нагріві. Реакцію можна здійснювати у відкритому реакторі або у герметичній пробірці. У деяких варіантах даного винаходу необхідний ацилгалогід (3) можна легко синтезувати з відповідної кислоти (3) (K=OH). Таку активацію можна здійснювати згідно з однією із стандартних процедур, широко описаних в літературі. Наприклад, обробка кислоти (3) (K=OH) одним або більшою кількістю еквівалентів оксалілхлориду за наявності каталітичної кількості DMF (диметилформаміду) у галогідовуглеводневому розчиннику, наприклад дихлорметані, при температурі 0-35 °C, дає необхідний ацилхлорид (3) (K=Cl).

В іншому способі синтезу запропонованої даним винаходом сполуки (I) анілін (2) можна активувати обробкою сильною основою (наприклад, гідридом натрію) в апротонному розчиннику, наприклад ацетонітрилі, при кімнатній температурі. Наступна реакція активованих проміжних сполук (сіль аніліну (2)) з відповідним чином заміщеним ацилгалогідом (3), коли, наприклад, К є хлором, дає в результаті задані сполуки формули (I).

Як варіант, сполуки (I) можна ефективно синтезувати конденсацією між анілінами (2) та кислотою (3) (K=OH) в умовах стандартного амідуювання та пептидного зв'язування. Наприклад, обробка кислоти (3) (K=OH) одним або більшою кількістю еквівалентів комерційно доступних каталізаторів конденсації, таких як карбодіімід (наприклад, 1-(3-диметиламіно)пропіл)-3-етилкарбодіімід гідрохлорид (EDC), у присутності N-гідроксибензотріазол (HOBT) (або комерційно доступних аналогів), з наступною взаємодією активованої проміжної сполуки з анілінами (2), дає в результаті утворення сполук (I). В реакційній суміші також може бути присутньою органічна основа, наприклад триетиламін і подібна сполука. Активовану проміжну сполуку можна або виділяти, або попередньо формувати чи синтезувати *in situ*. Відповідні розчинники для зв'язування включають, серед інших, галогідовуглеводневий розчинник (наприклад, дихлорметан), діоксан і ацетонітрил. Реакція, як правило, відбувається в температурному діапазоні 0-170 °C упродовж 1-72 годин. Реакцію можна здійснювати при звичайному нагріванні (використовуючи масляну баню) або при мікрохвильовому випромінюванні. Реакцію можна здійснювати у відкритому реакторі або у герметичній пробірці.

В іншому способі синтезу запропонованих сполук кислоти (3) (K=OH) можна активувати іншими комерційно доступними активуючими агентами, наприклад бромтрипіролідинофосфонію гексафторфосфатом (PyBrOP), у відповідному апротонному розчиннику (наприклад, дихлорметані), при кімнатній температурі. Наступна реакція активованої проміжної сполуки з анілінами (2) дає в результаті задану сполуку формули (I). Ця реакція може також потребувати використання органічної основи, наприклад діізопропілетиламіну та подібної сполуки, і відбувається, як правило, при кімнатній температурі.

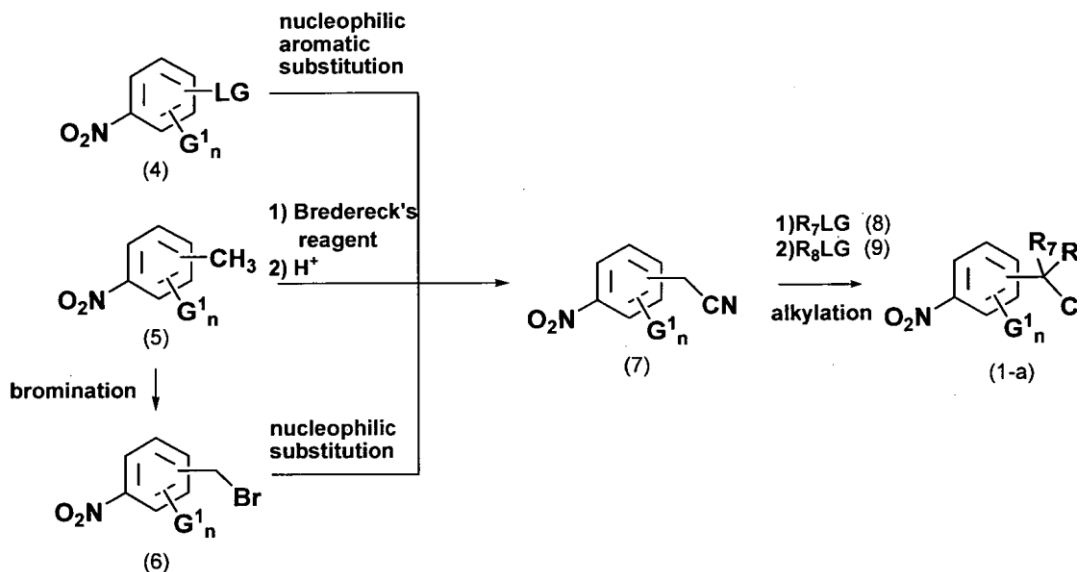
Як варіант, ацилювання анілінів (2) для отримання сполук загальної формули (I) можна здійснювати, застосовуючи процедури, які перетворюють *in situ* кислоту (3) (K=OH) у відповідні ацилгалогіди. Наприклад, аніліни (2) піддають взаємодії з кислотами (3) (K=OH) за наявності трифенілфосфіну та галогідовуглеводневого розчинника, наприклад тетрахлориду вуглецю або дихлорметану, при кімнатній температурі впродовж максимального періоду 16 годин [Lee, J.B. *J. Am. Chem. Soc.*, 1966, 88, 3440].

Кращий спосіб синтезу сполук формули (I) з анілінів (2) та сполук (3) вибирають зрештою на основі реакційної здатності анілінів (2), комерційної доступності реагентів, наприклад (3), та сумісності з чутливими групами, присутніми в обох вихідних матеріалах.

Необхідні відповідним чином заміщені нітросполуки формули (I) Схеми I, в яких М - це зв'язок, а Q - це нітрил, наприклад, як в сполуках загальної формули (1-а), можуть бути або комерційно доступними, або їх можна зручно синтезувати, як показано на Схемі II.

5

Схема II



bromination - бромування;

nucleophilic aromatic substitution - нуклеофільне ароматичне заміщення;

Bredereck's reagent - реагент Бредерека;

nucleophilic substitution - нуклеофільне заміщення;

alkylation - алкілювання.

Нітрофенілацетонітрили формули (7), потрібні як попередники для синтезу сполук загальної формули (1-а) за Схемою II, є комерційно доступними або їх можна зручно синтезувати, починаючи зі сполук (4), в яких LG - це відповідна група, що відходить, наприклад галід (хлор або фтор, найкраще - фтор), шляхом нуклеофільного ароматичного заміщення. У типовому експерименті цю реакцію можна здійснювати, обробляючи сполуку (4) (наприклад, 1-хлор-4-нітротрифторметилбензол) похідним ацетонітрилу (переважно етилціаноацетатом і подібною сполукою), у присутності основи, наприклад карбонату, гідроксиду або гідриду лужного металу (наприклад, карбонату калію, гідроксиду калію, гідриду натрію), у відповідному розчиннику, наприклад DMSO (диметилсульфоксиді), DMF (диметилформаміді), діоксані тощо. В реакційній суміші також може бути присутній йодид калію. Реакція, як правило, відбувається при температурі від 0 °C до 100 °C протягом 2-72 годин. Наступний гідроліз складноефірної групи та декарбоксилювання отриманої карбонової кислоти дають в результаті задані проміжні сполуки загальної формули (7). Цю реакцію можна здійснювати, обробляючи проміжну сполуку складного ефіру сильною кислотою, наприклад соляною або оцтовою, нерозбавленою або у відповідному розчиннику (наприклад, диметилсульфоксиді (DMSO), діоксані, воді тощо), при температурі 80-165 °C впродовж від 30 хвилин до 30 годин. В цьому способі також можна застосовувати солі, наприклад хлорид літію [Ahlenius et al., Eur.J.Med. (1996), 31, 133-142].

Як варіант, сполуки загальної формули (7) можна синтезувати з відповідного метилнітробензолу (5) (наприклад, 2-хлор-1-метил-4-нітробензолу), здійснюючи спочатку їхню взаємодію з реагентом Бредерека (трет-бутоксис-біс(диметиламіно)метаном) і потім шляхом реакції отриманих проміжних сполук енаміну з кислотою, наприклад гідроксиламін-О-сульфоною кислотою [Bredereck, H. et al., Chem. Ber. 1968, 101, 12, 4048-4056].

В іншому способі синтезу сполук (7) вихідний матеріал (5) (наприклад, 1-хлор-2-метил-4-нітробензол) можна бромувати на бензильному вуглеці для синтезу проміжних сполук (6) [Lisitsyn, V.N. and Lugovskaya, E.K., JOC USSR (1974), 10, 92-95]. Зазвичай це найзручніше зробити, використовуючи N-бромсукцинімід (NBS) і каталітичну кількість пероксиду бензоїлу в інертному розчиннику, наприклад тетрахлориді вуглецю тощо, при температурі від кімнатної до температури флегми розчинника впродовж від 30 хвилин до 8 годин. Для отримання проміжної сполуки (7) бром (6) можна обробляти ціанідом калію у суміші вода-етанол при температурі флегми розчинника впродовж від 30 хвилин до 16 годин.

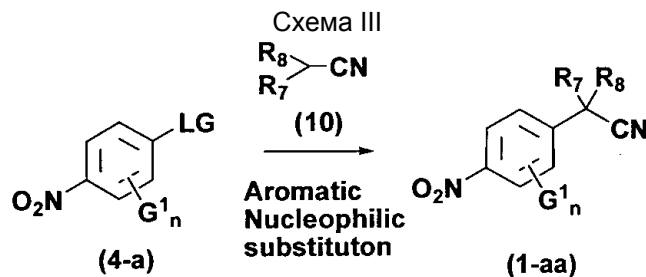
За Схемою II сполуки загальної формули (1-a), в якій R_7 , R_8 та G^1_n мають вищенаведені значення, можна зручно синтезувати шляхом алкілювання нітрофенілацетонітрилів формули (7), наприклад (4-нітрофеніл)-ацетонітрил, алкілюючими агентами загальних формул (8) та (9), в яких R_7 та R_8 є такими, що визначені вище, а LG - це група, що відходить, наприклад атом галогену (у кращому варіанті атом бромі або йоду). В літературі можна знайти різні приклади реакцій цього типу, наприклад: Ackerley, N. And Brewster, A.G. J. Med. Chem., 1985, 38, 10, 1608-1628; Gross et al., JOC, 1976, 41,7, 1187-1191; Cerenini, G. et al., Farmaco, 1973, 28, 265-277. R_7 у формулі (8) та R_8 у формулі (9) можуть бути однаковими або різними. R_7 та R_8 можуть також бути з'єднаними разом. У цьому випадку реакцію алкілювання (яку проводять, наприклад, з використанням алкілюючого агента - двогалоїдного алкілу, наприклад 1,4-дибромбутану) дає в результаті сполуку загальної формули (1-a), в якій R_7 та R_8 разом з атомом вуглецю, до якого вони прикріплені, утворюють циклічне кільце. Якщо R_7 та R_8 однакові або з'єднані разом, алкілювання здійснюють, обробляючи сполуки формули (4) відповідними алкілюючими агентами у присутності основи, наприклад гідриду натрію, гідроксиду натрію тощо, у відповідному інертному розчиннику (наприклад, DMF, DMSO, діетиленгліцерин, толуолі, тетрагідрофурані тощо). В цьому способі вода може бути використана як допоміжний розчинник. Зазвичай, якщо цю реакцію проводити в умовах фазового перенесення, то вона краще за все протікає у присутності каталізатора фазового перенесення, наприклад броміду тетрабутиламонію або хлориду бензилтриетиламонію.

Зазвичай реакцію здійснюють при температурі від 0°C до кімнатної температури та упродовж періоду, що коливається в межах від 1 години до 24 годин.

Якщо R_7 та R_8 різні, то алкілювання слід проводити поетапно.

Таким чином, здійснюють реакцію сполук (7) з одним або трохи більше, ніж одним еквівалентом сильної основи (наприклад, гідриду натрію) у відповідному розчиннику, наприклад N,N-диметилформаміді (DMF) або подібному розчиннику, з потім здійснюють реакцію з алкілюючим агентом формули (8). Обробка отриманої проміжної сполуки другим еквівалентом сильної основи з наступною реакцією з алкілюючим агентом формули (8) дає в результаті задані сполуки формули (1-a).

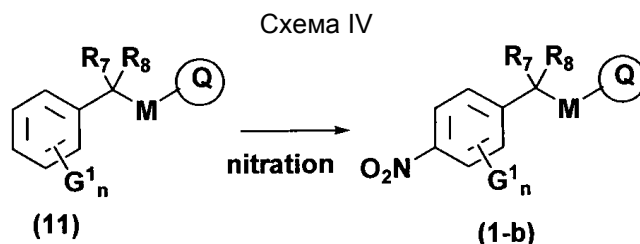
В іншому способі синтезу запропонованих сполук відповідним чином заміщені необхідні нітросполуки формули (1) Схеми I, де M - це зв'язок, а Q - нітрил, наприклад сполуки загальної формули (1-aa), можна зручно синтезувати, як показано на Схемі III



aromatic nucleophilic substitution - нуклеофільне ароматичне заміщення;

Таким чином, сполуку формули (4-a), в якій LG - це група, що відходить, наприклад хлор або фтор, можна піддавати нуклеофільному ароматичному заміщенню для отримання заданих сполук (1-aa). Наприклад, можна здійснити реакцію сполуки (4-a) з відповідним реагентом (10) (наприклад, 2-фенілпропілнітрилом) у присутності основи, наприклад гідроксиду натрію, у відповідному розчиннику, наприклад ацетонітрилі, воді тощо, при температурі від кімнатної до 50°C впродовж максимум 3 годин. Коли як розчинник застосовують суміш ацетонітрилу та води, то реакцію зазвичай здійснюють з використанням також каталізатора фазового перенесення, наприклад хлориду триетилбензиламонію або інших комерційно доступних аналогів [Makosza, M. Et al., Tetrahedron (1974), 30, 3723-3735].

Як варіант, задані відповідним чином заміщені пара-нітросполуки загальної формули (1-b), які можна використовувати як вихідний матеріал сполук загальної формули (I), як описано у Схемі I, можна зручно синтезувати, як у Схемі IV.

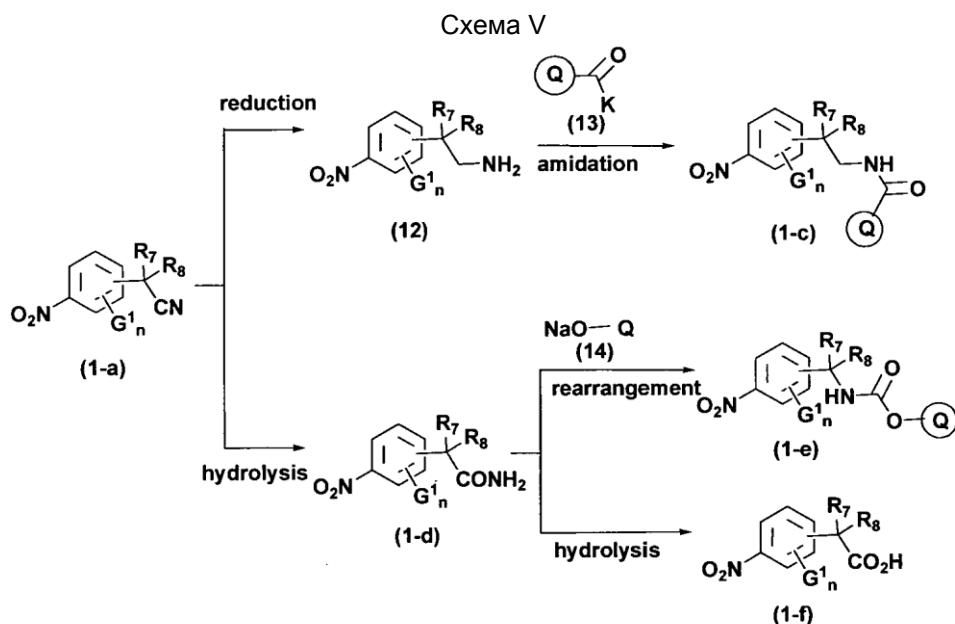


nitration - нітрування

- Отже, сполуки загальної формули (11) (наприклад, 1-фенілциклопропанкарбонітрил, (2-хлор-1,1-диметилетил)-бензол і N-(1-метил-1-фенілетил)-ацетамід) можна піддавати стандартному нітруванню, яке включає, серед іншого, використання сірчаної кислоти в суміші з нітратом калію або азотною кислотою [Eckert, T.S., Rominger, R.L. JOC (1987), 52, 24, 5474-5475; Harvey, L. et al., Tetrahedron (1969) 25, 5019-5026]. Реакцію, як правило, проводять при температурі від -7 °С до кімнатної температури впродовж 1-2 годин. Якщо як носій каталізатора застосовують (2-хлор-1,1- диметилетил)-бензол, то отриманий в результаті продукт можна у подальшому перетворювати в іншу сполуку формули (1-b), в якій М - це метиленова група, а Q - це нітрил, взаємодією з ціанідним донором (наприклад, триметилсиліліціанідом) у відповідному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі), нагріваючи при високій температурі (до 150 °С) упродовж максимум 6 годин. Як правило, реакцію здійснюють у присутності четвертинних солей, наприклад фториду тетрабутиламонію [Solı, E.D. et al., JOC (1999), 64, 9, 3171-3177].

- Сполуки (11) або комерційно доступні, або відомі в галузі, або їх можна легко синтезувати, застосовуючи процедури, аналогічні процедурам, описаним в літературі для відомих сполук. Наприклад, у випадку, коли М являє собою метиленову групу, Q - карбонову кислоту, а G_{1n} - водень, сполуку (11) можна зручним шляхом синтезувати шляхом електрофільного ароматичного заміщення, каталізованого кислотою Льюїса, наприклад реакцією Фріделя-Крафтса, дотримуючись процедури, аналогічної тій, що описана авторами Smith та Spillane в JACS, 1943, 65, 202-208 або авторами Hillery та Cohen в JACS, 1983, 105, 2760-2770. Таким чином, відповідний арен, наприклад бензол, взаємодіє з підходящим алкеном (наприклад, 3-метилбут-2-єноювою кислотою) у присутності кислоти Льюїса, переважно безводного хлориду алюмінію або подібної сполуки. Цю реакцію зазвичай здійснюють при температурі від 5 °С до кімнатної температури протягом 1-16 годин.

- За Схемою V сполуки загальної формули (1-a) можна конвертувати в інші сполуки загальної формули (1), наприклад (1-c), (1-d), (1-e) або (1-f), які можна використовувати як вихідні матеріали для синтезу сполук загальної формули (I), дотримуючись процедури за Схемою I.



- reduction - відновлення; hydrolysis - гідроліз; amidation - амидування;

rearrangement - перегрупування

Згідно з цією схемою похідні нітрилу формули (1-a) конвертують у відповідні похідні (12) первинного аміну, дотримуючись процедури, аналогічної процедурі, описаній Weinstock, J. et al. в J. Med. Chem., 1987, 30, 7 1166-1176. Таким чином, проміжні сполуки (1-a) взаємодіють з відновником, наприклад гідридом бору, переважно комплексом гідрид бору-тетрагідрофуран, в апротонному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані. Реакція, як правило, відбувається в результаті нагрівання реакційної суміші від температури оточуючого середовища до температури флегми розчинника протягом приблизно однієї години. Наступне зв'язування отриманих сполук (12) з відповідним реагентом (13) дає в результаті сполуки (1-c). В реагенті (13) на Схемі V Q має вищенаведені значення, а K може бути галогеном або -ОН. Наприклад, коли K є галогеном, аміни (12) піддають реакції з ацилгалогідом, у кращому варіанті з ацилхлоридом, відомими методами. Реакцію можна активізувати основою, наприклад триетиламіном, у відповідному розчиннику (наприклад, дихлорметані) при температурі від 0 °C до кімнатної. Коли K являє собою -ОН, аміни формули (12) взаємодіють з карбоновими кислотами (13), активізуючи зв'язування з активуючим агентом, наприклад 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід-гідрохлоридом або іншими аналогами, відомими в галузі, у присутності 1-гідробензотріазолу. В деяких варіантах цього способу зв'язування здійснюють у присутності органічної основи, наприклад триетиламіну. Реакцію зазвичай проводять в апротонному розчиннику (наприклад, дихлорметані) при кімнатній температурі.

В іншому способі синтезу запропонованих сполук нітрильну групу сполук (1-a) можна конвертувати у відповідний первинний амід, наприклад як в сполуках (1-d). Цю реакцію, наприклад, можна здійснювати, обробляючи сполуку (1-a) водною основою, наприклад гідроксидом калію, у відповідному розчиннику (наприклад, етанолі) при температурі приблизно 110 °C. Зазвичай цю реакцію найзручніше здійснювати при нагріванні у мікрохвильовій печі.

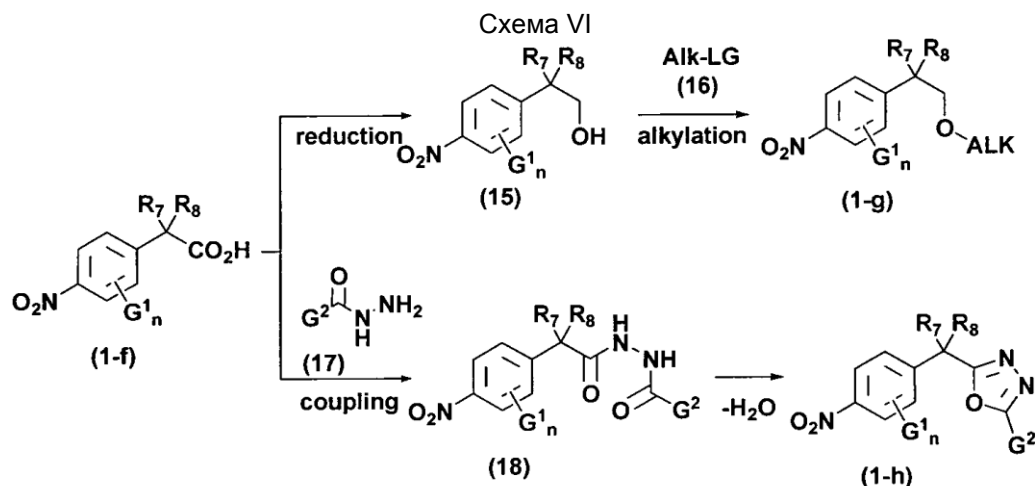
Як варіант, обробка сполуки (1-a) окислювачем, наприклад пероксидом водню, у присутності водної основи, наприклад карбонату калію, у протонному розчиннику, наприклад етанолі і т.п., як описано, наприклад, Erdelmeier, I. et al., в JOC, 2000, 65, 24, 8152-8157, дає в результаті задані сполуки формули (1-d).

Отримані первинні амідні (1-d) можна використовувати як вихідний матеріал для синтезу сполук загальної формули (I) за процедурами, показаними на Схемі I. В іншому випадку їх можна конвертувати або у сполуки (1-e), або у сполуки (1-f), як показано на Схемі V.

Сполуки (1-e) можна отримати реакцією перегрупування, наприклад реакцією Гофмана. У типовому експерименті амідні (1-d) взаємодіють з іоном гіпоброміду, який найзручнішим шляхом синтезують *in situ* обробкою бромидною основою, наприклад алкоксидом натрію загальної формули (14) (наприклад, Q-Опа є метоксидом натрію) у відповідному спиртовому розчиннику (тобто, якщо (14) є метоксидом натрію, то розчинником є метанол). Температурний діапазон реакції становить зазвичай 0-50 °C [Timberlake, J.W. et al., JOC (1995), 60, 16, 5295-5298].

Сполуки (1-f) можна синтезувати гідролізом амідної групи сполук (1-d) згідно з однією із стандартних процедур, широко описаних в літературі. Ці стандартні процедури включають, серед іншого, обробку амідну (1-d) кислотою, наприклад соляною, у відповідному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані та воді, при температурі флегми розчинника протягом приблизно 20 годин.

Отримані сполуки (1-f) можна використовувати або як носій каталізатора (substrate) для синтезу сполук загальної формули (I) на Схемі I, або конвертувати в інші сполуки загальної формули (1), наприклад сполуки (1-g) та (1-h) на Схемі VI.

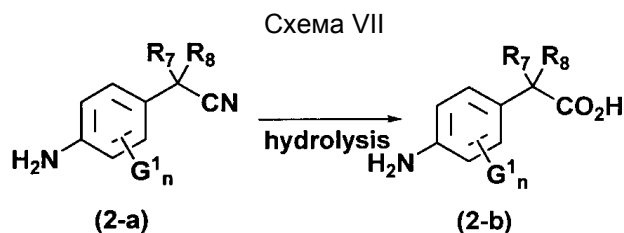


reduction - відновлення; coupling - зв'язування; alkylation - алкілювання

Таким чином, кислоти можна відновлювати до відповідного первинного спирту (15) за умов, відомих фахівцям в цій галузі. Наприклад, один можливий спосіб синтезу сполук (15) полягає в обробці кислоти формули (1-f) активуючим агентом, наприклад хлорформатом (наприклад, п-бутилхлорформатом), у присутності основи (наприклад, N-метилморфоліну і т.п.) в інертному розчиннику, наприклад 1,2-диметоксиетану, при низькій температурі (між -10 та 0 °C) упродовж короткого періоду часу (приблизно 10-20 хвилин). Наступне відновлення отриманого змішаного ангідриду з відповідним відновником дає в результаті заданий спирт (15). Наприклад, це відновлення можна зручно здійснювати, використовуючи боргідрид натрію у спиртовому розчиннику (переважно етанолі). Реакції алкілювання спиртів добре відомі. Наприклад, розчин сполуки формули (15) у відповідному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані і т.п., обробляють основою (наприклад, гідрид натрію) та відповідним алкілюючим реагентом загальної формули (16), в якій ALK - це алکیلна група, а LG - група, що відходить, (наприклад, галід, такий як йод). Температурний діапазон зазвичай становить 0-35 °C [J. Chem. Soc. Perkin Trans. (1992), 1, 17, 2203-2214].

Як варіант, кислоти (1-f) можна використовувати як вихідні матеріали для синтезу похідних (1-h) [1,3,4]оксадіазолу, дотримуючись процедур, відомих фахівцям цієї галузі (огляд відповідних реакцій наведено Katrizky, A.R. та Rees, C.W., Comprehensive Heterocyclic Chemistry, First edition (1984), Pergamon Press, Oxford, volume 6, pg 440). Наприклад, кислоти (1-f) конвертують в ацилгалоїд (переважно в ацилхлорид) шляхом взаємодії з оксалілхлоридом або аналогічними відомими реагентами у присутності каталітичної кількості N,N-диметилформаміду в апротонному розчиннику, наприклад дихлорметані або подібному розчиннику, при температурах від 0 °C до кімнатної. Наступне зв'язування отриманого ацилгалоїду з відповідним чином заміщеним гідразидом формули (17), які є комерційно доступними або які можна легко синтезувати, дотримуючись процедур, описаних в літературі, в інертному розчиннику, наприклад дихлорметані або подібному до нього, приблизно при кімнатній температурі протягом максимум 16 годин, дає в результаті сполуки загальної формули (18). Внутрішньомолекулярну циклізацію можна здійснювати в різних умовах реакції, описаних в літературі, що, головним чином, стосується оксихлориду фосфору. При типовій процедурі цю реакцію здійснюють в ацетонітрилі при температурі флегми розчинника протягом приблизно 2 годин [Peet, N.P. and Sunder, S., J. Heterocycl. Chem. (1983), 20, 1355-1357].

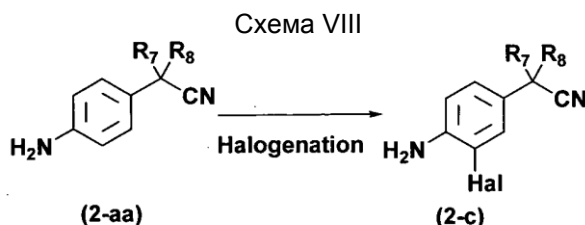
В деяких способах синтезу запропонованих сполук аніліни загальної формули (2) на Схемі I можна конвертувати в інші аніліни загальної формули (2) раніше зв'язування зі сполуками (3). Наприклад, аніліни (2), в яких M - це зв'язок, а Q - нітрил, як в анілінах (2-a) Схеми VII, можна зручним методом конвертувати в сполуки (2-b).



5 hydrolysis - гідроліз

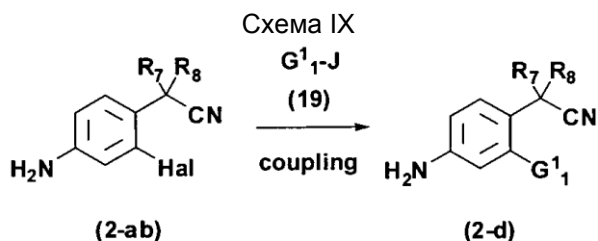
Цю конверсію можна здійснювати за умов, відомих фахівцям. Одна відома процедура полягає в обробці сполук формули (2-a) водної основою, наприклад гідроксидом калію або подібною основою, у відповідному розчиннику, наприклад етанолі, воді і т.п., при температурі вище 80 °С, переважно приблизно 100 °С, протягом часу не менше 1 години, зазвичай

приблизно 9 годин.
Якщо G^1_n у проміжній сполуці (2-a) являє собою водень, як у сполуках (2-aa) на Схемі VIII, то ці аніліни можна конвертувати в інші аніліни формули (2-c) шляхом реакції галогенізації. Її зручніше за все здійснити, використовуючи галоїдний донор, наприклад N-галогенсукцинімід (наприклад, N-хлорсукцинімід) або інші відомі аналоги, у відповідному розчиннику, як правило, спиртовому розчиннику (наприклад, ізопропанолі), при температурі від температури оточуючого середовища до температури флегми розчинника протягом приблизно 1 години.



Halogenation - галогенізація

Якщо G^1_n у проміжній сполуці (2-a) являє собою галоген (у кращому варіанті - бром), як у сполуках (2-ab) на Схемі IX, то цю сполуку можна конвертувати в інші сполуки загальної формули (2-d), в якій G^1_n може бути необов'язково заміщеною алкільною, алкенільною, арильною або гетероарильною групою.



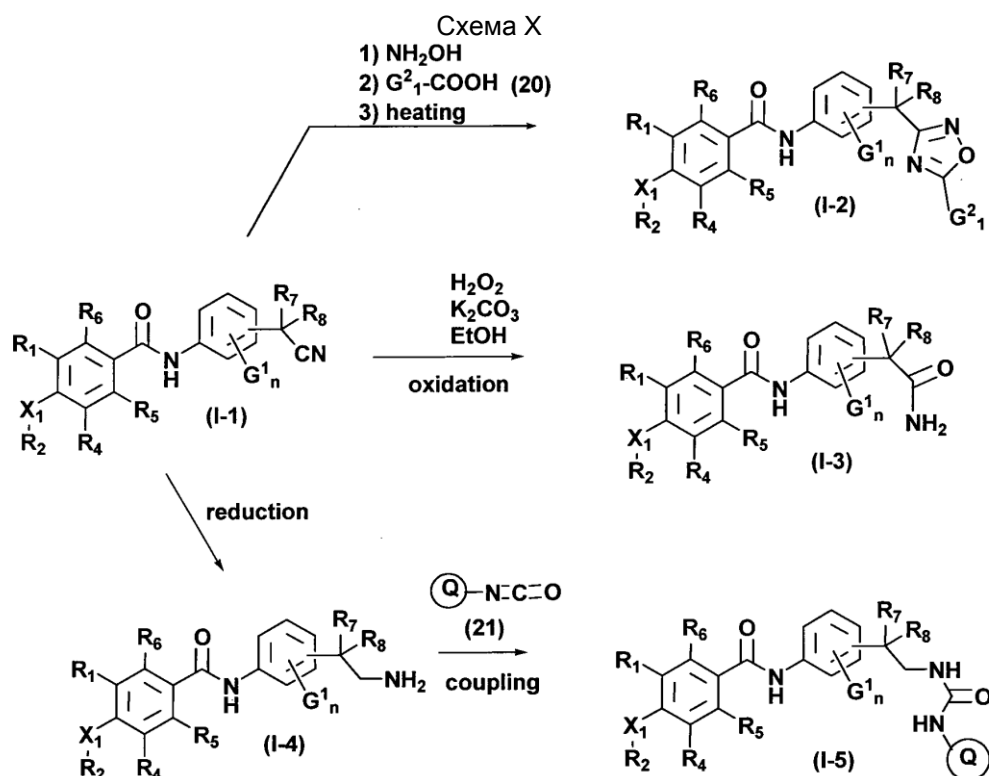
coupling - зв'язування

Такий тип конверсії можна здійснювати, застосовуючи різні умови перехресного зв'язування, які включають, серед інших, умови перехресного зв'язування за Сузукі [Suzuki, Pure & Appl. Chem., 1994, 66, 213-222; Suzuki, A. and Miyaura, N., Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483]. В цьому випадку сполуки (2-ab) можна піддати реакції з відповідним похідним (19) бору, наприклад бороною кислотою ($J=B(OH)_2$) або гідридом бору ($J=B(G^1_1)_2$), у присутності паладієвого каталізатора, наприклад тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0), та основи, наприклад карбонату калію, у суміші розчинників, наприклад 1,2-диметоксиетан-вода, діоксан-вода і т.п., при температурі від температури оточуючого середовища до 110 °С протягом 1-20 годин. Цю реакцію можна здійснювати при традиційному нагріванні (з використанням масляної бані) або в умовах мікрохвильового випромінювання. Цю реакцію можна проводити або у відкритому реакторі, або в герметичній пробірці.

В іншому способі синтезу запропонованих сполук сполуки загальної формули (2-ab) можна конвертувати у сполуки загальної формули (2-d), в якій G^1_n - це нітрильна група. Наприклад, цю конверсію можна здійснити шляхом реакції Стілла. У типовій процедурі сполуку (2-ab) обробляють ціанідом трибутиллова (тобто $J=SnBu_3$) у присутності паладієвого каталізатора (наприклад, хлориду біс(трифенілфосфін)паладію (II)) та відповідної основи (наприклад, карбонату калію). В реакційній суміші також можуть бути присутні бромід тетрабутиламонію або інші комерційно доступні аналоги. Цю реакцію зазвичай здійснюють у DMF при температурі приблизно 100 °C протягом приблизно 2 годин.

В деяких варіантах даного винаходу ті самі вищезгадані реакції перехресного зв'язування можна зручним методом проводити, використовуючи сполуки загальної формули (1) на Схемі I, в яких G_n - це підходящий галоген (наприклад, бром), замість відповідних сполук загальної формули (2) на Схемі I (наприклад, сполуки (2a-b) на Схемі IX).

Сполуки загальної формули (I) на Схемі I, в яких M - це зв'язок, а Q - нітрил, як у сполуках загальної формули (I-1) на Схемі X, можна також конвертувати в інші сполуки загальної формули (I), наприклад (I-2), (I-3) та (I-5), як показано на схемі.



reduction - відновлення; heating - нагрівання; oxidation - окиснення; coupling - зв'язування

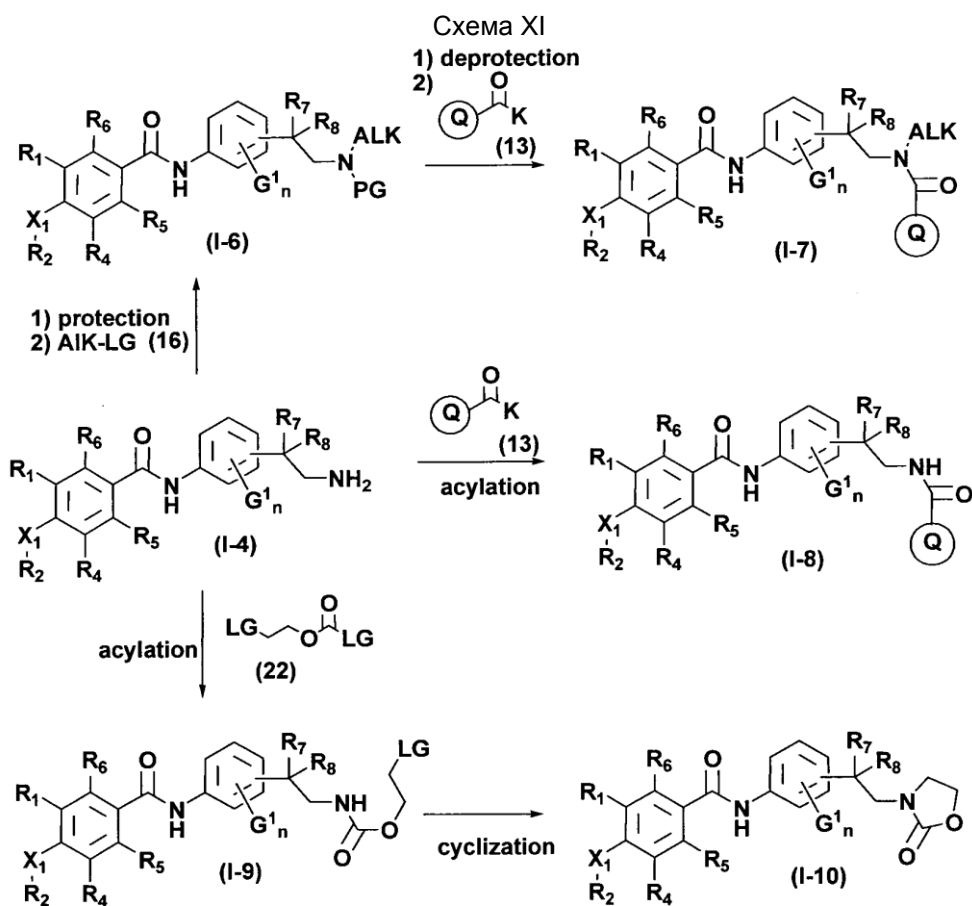
Згідно зі Схемою X сполуки загальної формули (I-1) можна конвертувати в сполуки загальної формули (I-2). Таким чином, ціанопохідні (I-1) (наприклад, N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід) обробляють водним гідроксиламіном в органічному протонному розчиннику, наприклад етанолі і т.п., при температурі від температури оточуючого середовища до температури флегми розчинника з наступною взаємодією отриманих проміжних сполук N-гідроксиамідину з відповідним чином заміщеною карбоною кислотою формули (20), в якій G^2_1 визначено вище. Зв'язування можна активізувати за допомогою відомих зв'язуючих агентів, наприклад 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід-гідрохлорид, у присутності кокаталізатора, наприклад 1-гідроксибензотріазолу, у відповідному розчиннику (наприклад, діоксані). У реакційній суміші, як правило, також присутня органічна основа, наприклад триетиламін. Реакція зазвичай відбувається при температурі оточуючого середовища протягом 2-16 годин. Нарешті, внутрішньомолекулярну циклізацію можна здійснювати, нагріваючи реакційну суміш при температурі флегми розчинника протягом приблизно 8 годин.

Задані сполуки формули (I-3) Схеми X можна синтезувати, обробляючи сполуки формули (I-1) (наприклад, N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід) окислювачем, наприклад пероксидом водню, у присутності водної основи, наприклад карбонату калію, у

протонному розчиннику, наприклад етанолі або йому подібному, як описано, наприклад, Erdelmeier, I. et al. в JOC, 2000, 65, 24, 8152-8157. Як правило, реакція відбувається при повільному збільшенні температури від температури оточуючого середовища до 60 °С.

Задані сполуки формули (I-5) можна синтезувати, дотримуючись процедури, показаної на Схемі X. Отже, ціаногрупу сполук формули (I-1) можна відновити до первинного аміну, отримавши сполуки загальної формули (I-4). Відновлення здійснюють шляхом каталітичного гідрування з використанням каталізатора, наприклад паладію на вугільному пилу, у розчиннику, наприклад метанолі та подібному до нього розчиннику. У реакційній суміші, як правило, також присутня кислота Бренстеда, наприклад соляна кислота. Наступне зв'язування первинного аміну (I-4) з відповідним чином заміщеним ізоціанатом формули (21) в інертному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані, при температурах від 0 °С до температури оточуючого середовища, дає в результаті задані сполуки формули (I-5). Зокрема, відомий протокол синтезу сполук (I-5), в яких Q - це водень, включає обробку проміжних сполук (I-4) триметилсиліл-ізоціанатом в інертному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані, при кімнатній температурі протягом приблизно одного дня з наступним розщепленням триметилсилілової групи у стандартних умовах, які, серед іншого, включають використання водної основи, наприклад бікарбонату натрію, при 35 °С протягом 20-40 хвилин.

Як варіант, сполуки (I-4) можна застосовувати, як показано на Схемі XI, для синтезу інших похідних, наприклад сполук (I-7), (I-8) та (I-10).



protection - захист; acylation - ацилювання; deprotection - зняття захисних груп; cyclization - циклізація

Третинні аміді загальної формули (I-7) можна синтезувати різними методами синтезу, добре відомими в галузі. Наприклад, це можна зручно зробити згідно з процедурою, показаною на Схемі XI. Таким чином, сполуки загальної формули (I-4) можна захистити відповідною N-захисною групою (PG) за стандартною методологією. Наприклад, PG може бути бензильною групою, в цьому випадку захист можна найзручніше здійснити нагріванням аміну (I-4) та бензальдегіду у відповідному розчиннику, наприклад толуолі, у присутності агента, що видаляє воду (наприклад, молекулярні сита) при температурі вище 100 °С, як правило, 110 °С. Наступне

відновлення проміжної сполуки іміну, наприклад за допомогою відновника, наприклад боргідриду і т.п., у відповідному розчиннику (наприклад, етанолі), дає в результаті N-захищену проміжну сполуку. Алкілювання цієї проміжної сполуки в стандартних умовах дає в результаті проміжну сполуку, наприклад (I-6). Стандартні умови включають, серед іншого, використання алкілюючого агента загальної формули (16) (наприклад, йодметану), в якому ALK - це не обов'язково заміщена (C_1-C_6) алкільна група, а LG - відповідна група, що відходить, наприклад, галід (у найкращому варіанті - йод), у присутності основи, наприклад бікарбонату натрію та подібного до нього, в інертному розчиннику (наприклад, ацетонітрилі). Цю реакцію зазвичай проводять при температурі від температури оточуючого середовища до 40 °C протягом 1-10 годин. Захисну групу можна видалити стандартними методами. Наприклад, якщо RG є бензильною групою, її можна ефективно видалити каталітичним гідруванням, найбільш відомим є використання паладію на вугіллі, у присутності кислоти, наприклад соляної, у спиртовому розчиннику, наприклад метанолі. Наступне зв'язування з реагентом загальної формули (13), в якій K може бути галідом, наприклад хлором, дає в результаті задані третинні аміді загальної формули (I-7). Цю реакцію, як правило, здійснюють, використовуючи відповідний ацилюючий реагент (13) (наприклад, ацетилхлорид) у присутності органічної основи, наприклад триетиламіну і подібної до нього сполуки. Реакцію зазвичай здійснюють в інертному розчиннику, наприклад дихлорметані, при кімнатній температурі.

Як варіант, аміни (I-4) можна безпосередньо зв'язувати зі сполуками загальної формули (13) для отримання сполук загальної формули (I-8). Сполуки (13) або комерційно доступні, або відомі, або їх можна легко синтезувати процедурами, аналогічними процедурам, описаним у літературі для відомих сполук. Наприклад, коли K є галогеном, аміни (I-4) піддають реакції або з ацилгалідом, або з алкілгаліоформатом (у найкращому варіанті - з ацилхлоридом або алкілхлорформатом) методами, добре відомими в галузі. Реакцію можна активізувати основою, наприклад триетиламіном, у відповідному розчиннику (наприклад, дихлорметані) при кімнатній температурі.

Коли K являє собою -ОН, аміни формули (I-4) піддають дії карбонових кислот (13), активізуючи зв'язування з активуючим агентом, наприклад 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодііміду гідрохлоридом або інших відомих аналогів, у присутності 1-гідробензотріазолу. В деяких варіантах цього способу зв'язування здійснюють у присутності органічної основи, наприклад триетиламіну, N-метилморфоліну і т.п., і в апротонному розчиннику (дихлорметані, діоксані тощо).

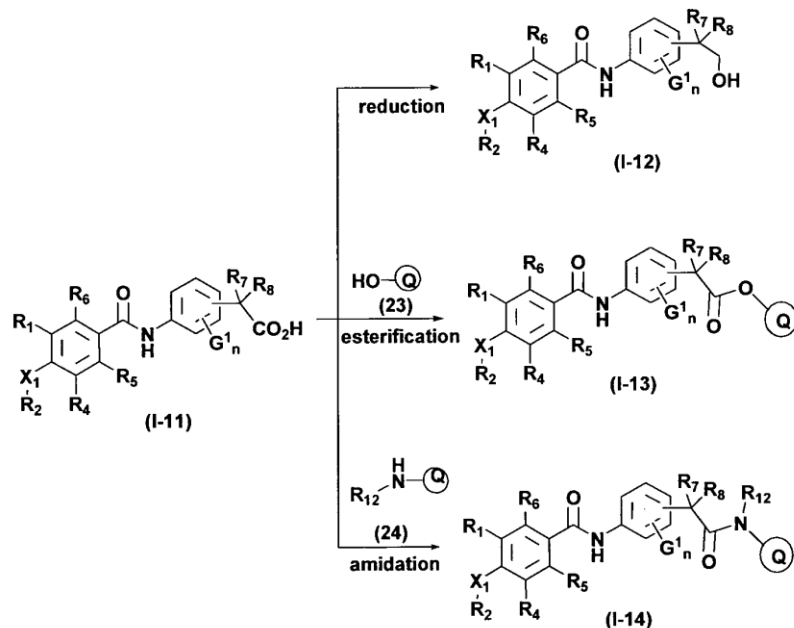
Коли ацилюючими агентами (13) є ангідриди ($K=QCOO-$), зв'язування зазвичай проводять у присутності основи (наприклад, триетиламіну) в інертному розчиннику, наприклад дихлорметані, при температурі 0-35 °C.

Кращий метод синтезу сполук формули (I-8) з амінів (I-4) та сполук (13) зрештою вибирають на основі реакційної здатності амінів (I-4), комерційної доступності реагентів, наприклад (13), та сумісності з чутливими групами, присутніми в обох вихідних матеріалах.

В іншому способі синтезу запропонованих сполук сполуки загальної формули (I-4) можна конвертувати у сполуки формули (I-10) Схеми XI. Сполуку оксазолідин-2-он можна синтезувати з первинних амідів різними методами синтезу, добре описаними у літературі, найбільш відомими з яких є використання одного або трохи більше, ніж одного еквівалента реагенту загальної формули (22) (наприклад, 2-хлоретилхлорформату) у присутності основи, наприклад триетиламіну або подібного до нього, в інертному розчиннику, наприклад дихлорметані, для отримання проміжної сполуки формули (I-9). Наступна обробка цієї проміжної сполуки сильною основою, наприклад гідридом натрію, у відповідному розчиннику (наприклад, N,N-диметилформаміді) дає в результаті задані сполуки формули (I-10). Цю реакцію зручніше за все здійснювати у присутності каталітичної кількості йодиду калію при 35-70 °C протягом 2 годин.

Сполуки загальної формули (I) на Схемі I, в якій M - це карбонільна група, а Q - гідроксильна група, як у сполуках загальної формули (I-11) Схеми XII, можна також конвертувати в інші сполуки загальної формули (I), наприклад (I-12) та (I-13), як показано на схемі.

Схема XII



reduction - відновлення; esterification - утворення складного ефіру; amidation - амідкування

Таким чином, кислоту (I-11) можна відновити до спирту загальної формули (I-12), здійснюючи добре відомі процедури. Ці процедури включають, серед іншого, обробку кислоти формули (I-11) активуючим агентом, наприклад хлорформатом (наприклад, *n*-бутилхлорформатом), у присутності основи (наприклад, *N*-метилморфоліну та подібного до нього) в інертному розчиннику, наприклад 1,2-диметоксиетані, при низькій температурі (між -10 °C та 0 °C) протягом короткого періоду часу (приблизно 10-20 хвилин).

В іншому способі синтезу запропонованих сполук сполуки загальної формули (I-11) можна конвертувати у відповідний складний ефір загальної формули (I-13), здійснюючи стандартні процедури, описані в літературі. Наприклад, реакцію конденсації між кислотами (I-11) та належним чином заміщеним спиртом загальної формули (23) можна проводити в умовах утворення складного ефіру за Фішером, використовуючи як каталізатор відповідну кислоту, наприклад сірчану. Цю реакцію зручніше за все здійснювати, використовуючи смоляну кислоту (наприклад, Amberlyst® 15 у водневій формі) як кислотний каталізатор, спирт (23) як розчинник реакційної суміші та нагрівання при температурі вище 100 °C, зазвичай 120 °C.

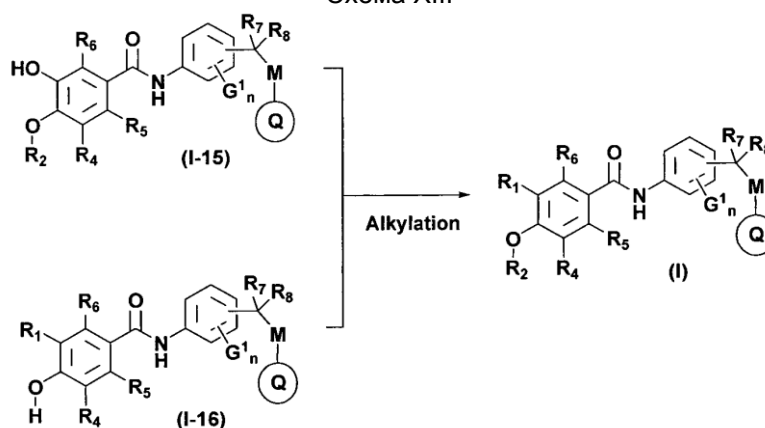
Як варіант, кислоти (I-11) можна піддавати реакції з амінами загальної формули (24), в якій R₁₂ має вищенаведене значення, для отримання амідних сполук (I-14). Цю реакцію конденсації можна здійснювати за різних умов, відомих фахівцям. Наприклад, обробка кислоти (I-11) (наприклад, 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти) з комерційно доступним карбодіімідом, наприклад 1-(3-диметиламіно)пропіл-3-етилкарбодіімід-гідрохлоридом (EDC), і наступна реакція з відповідним чином заміщеними амінами (24) (наприклад, морфоліном) дають в результаті утворення сполук (I-14). Цю реакцію зручніше за все здійснювати з одним або трохи більше, ніж одним еквівалентом комерційно доступної добавки *N*-гідроксибензотріазолу (HOBT) або інших відомих аналогів у присутності органічної основи, наприклад триетиламіну. Традиційно застосовувані розчинники включають галоїдовуглеводневі розчинники, наприклад дихлорметан.

Сполуки загальної формули (I) на Схемі I, в якій Q - це гетероарил, як описано вище, що характеризує NH всередині кільця (наприклад, індол, індазол, бензоімідазол і т.п., в якому R₂₀ та/або R₂₁ - це H), можна додатково піддавати реакції для синтезу інших сполук загальної формули (I), в якій азот несе групи, відмінні від водню (наприклад, ацильну групу, таку як ацетильна група). У типовій процедурі сполуки загальної формули (I), наприклад {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}амід 1H-індол-3-карбонової кислоти, можна піддавати реакції з одним або більше, ніж одним еквівалентом ацилгалогеніду (наприклад, ацетилхлориду) у присутності основи, наприклад 4-диметиламінопіридину, для отримання відповідних *N*-амідних похідних (наприклад, {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}аміду 1-ацетил-1H-індол-3-карбонової кислоти. Ця реакція зазвичай відбувається в інертному розчиннику, наприклад дихлорметані, при температурі вище 70 °C.

Сполуки загальної формули (I) на Схемі I, в якій Q - це арил або гетероарил, а G^2_p - це галоген, можна додатково піддавати реакції для синтезу інших сполук загальної формули (I), в якій G^2_p - це арил або гетероарил у відповідності з наведеним раніше визначенням G^2_p . Це можна зручніше за все здійснити реакцією перехресного зв'язування за Сузукі [Suzuki, Pure & Appl. Chem., 1994, 66, 213-222; Suzuki, A. and Miyaura, N., Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483]. У типовій процедурі сполуки загальної формули (I), наприклад {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}амід 4-бром-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти, піддають реакції з похідним бору, наприклад бороною кислотою (наприклад, фенілбороною кислотою), у присутності паладієвого каталізатора, наприклад ацетату паладію (II) або подібного до нього, та основи, наприклад фториду калію, у відповідному розчиннику, наприклад метанолі. В деяких варіантах вода може бути допоміжним розчинником в цьому способі. Реакцію, як правило, здійснюють при температурі від кімнатної до 100 °C протягом 2 годин.

В іншому способі синтезу запропонованих сполук сполуки загальної формули (I) Схеми I, в якій R_1 - це гідроксильна група, як у сполуках формули (I-15) на Схемі XIII, а R_2 - це водень, як у сполуках формули (I-16) на Схемі XIII, можна конвертувати в інші сполуки загальної формули (I).

Схема XIII

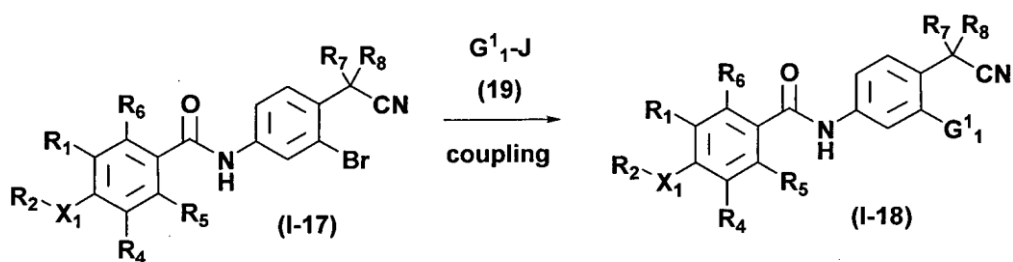


Alkylation - алкілювання

Вибіркове О-алкілювання сполук загальної формули (I-15) або (I-16) відповідними галогідними алкілами (наприклад, 2-йодпропаном) можна здійснювати, використовуючи один або трохи більше, ніж один еквівалент основи, наприклад карбонату калію, у полярному розчиннику, наприклад N,N-диметилформаміді (DMF) або подібному до нього. Зазвичай реакція відбувається при кімнатній температурі протягом 16-40 годин [Osborn, N.J. and Robinson, J.A., Tetrahedron (1993), 49, 14, 2873-2884].

В іншому способі синтезу запропонованих сполук сполуки загальної формули (I) Схеми I, в якій G^1_n - бром, M - зв'язок, а Q - нітрil, як у сполуках загальної формули (I-17), можна конвертувати в інші сполуки формули (I), наприклад (I-18), як показано на Схемі XIV. Такий тип конверсії можна здійснювати, застосовуючи різні умови перехресного зв'язування, які включають, серед інших, умови перехресного зв'язування за Сузукі [Suzuki, Pure & Appl. Chem., 1994, 66, 213-222; Suzuki, A. and Miyaura, N., Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483]. В цьому випадку сполуки (I-17) можна піддати реакції з відповідним похідним (19) бору, наприклад бороною кислотою ($J=B(OH)_2$) або гідридом бору ($J=B(G^1_1)_2$), у присутності паладієвого каталізатора, наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0), та основи, наприклад карбонату калію або фториду калію, у таких розчинниках, як 1,2-диметоксиетан, метанол або ксилол, при 110-140 °C протягом 1 або 2 годин. Зазвичай цю реакцію зручніше за все здійснювати нагріванням у мікрохвильовій печі.

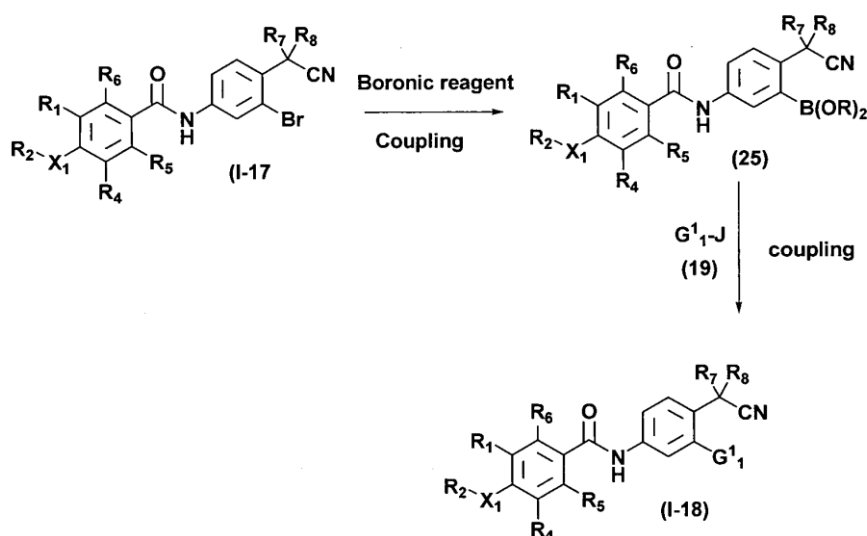
Схема XIV



coupling - зв'язування

- 5 В іншому способі, запропонованому даним винаходом, сполуки загальної формули (I-18) можна синтезувати шляхом, показаним на Схемі XV.

Схема XV



10

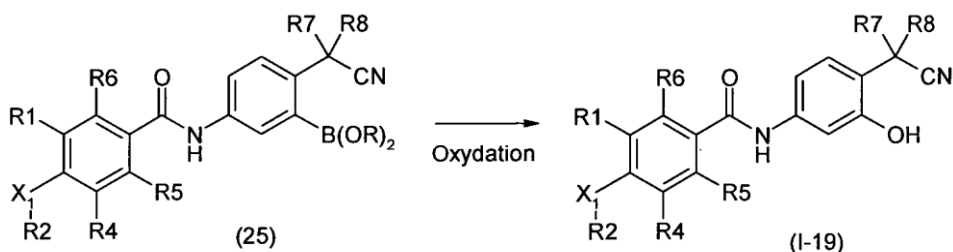
Boronic reagent - бориновий реагент; coupling - зв'язування

- У цьому випадку сполуки (I-17) можна конвертувати у відповідну боринову похідну реакцією з відповідним бориновим реагентом, наприклад біс(пінаколато)дибороном або діалкілборонатом, у присутності паладієвого каталізатора, наприклад 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II), та основи, наприклад карбонату калію, в апротонному розчиннику, наприклад DMSO і подібному до нього, при температурі 95 °C протягом 1-2 годин.

- 15 Наступне зв'язування за Сузукі проміжної сполуки (25) з відповідним похідним (19) галогену (наприклад, $J=Br$) при дотриманні експериментальних умов, показаних на Схемі IX, дає в результаті задану сполуку формули (I-18).

- 20 Згідно зі Схемою XVI проміжна сполука (25) може також бути використана як вихідний матеріал для синтезу похідних фенолу загальної формули (I-19).

Схема XVI



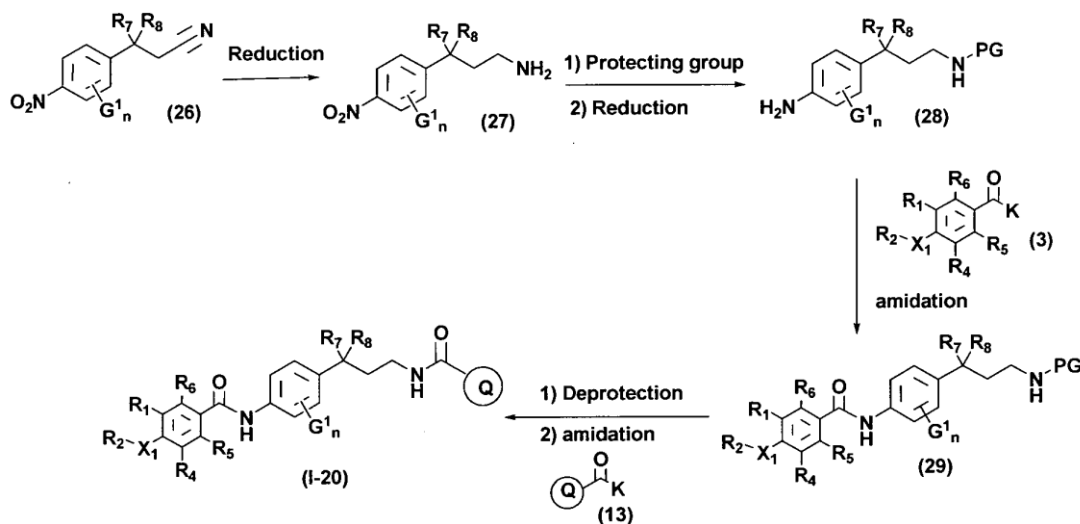
25

Oxydation - окиснення

Таким чином, сполуку (25) можна обробляти окислювачем, наприклад пероксидом водню, у розчиннику, наприклад діоксані та подібному до нього. Цю реакцію зручніше за все здійснювати при температурі 40 °C протягом 2-4 годин.

5 Сполуки загальної формули (I) на Схемі I, в якій М - це $-(CH_2)_2-NH-CO-$, як у сполуках загальної формули (I-20) на Схемі XVII, можна синтезувати шляхом, показаним нижче.

Схема XVII

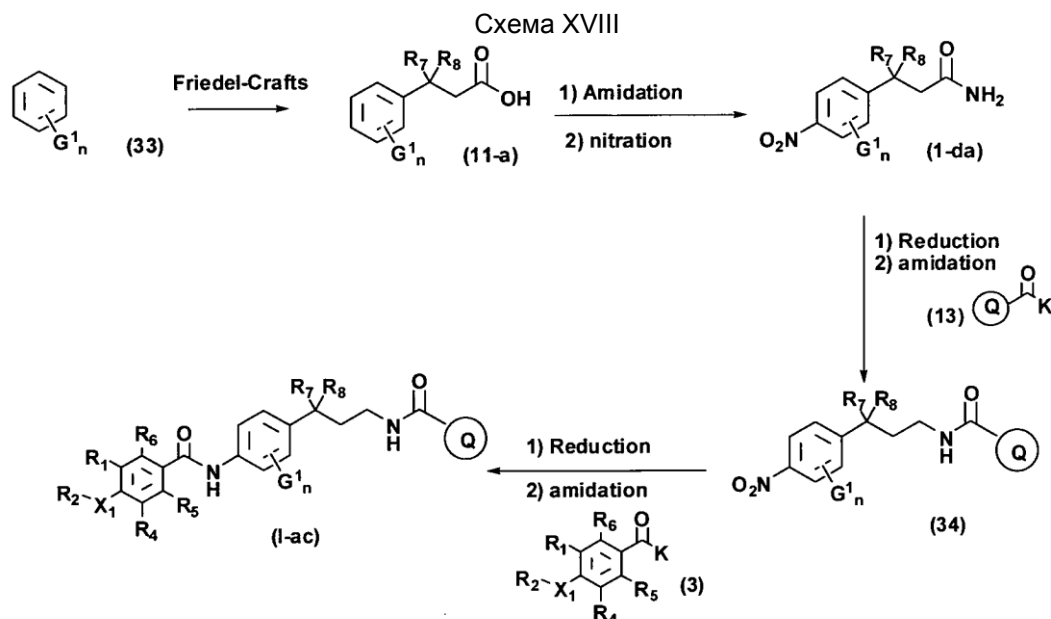


10

Reduction - відновлення; protecting group - захисна група;
deprotection - зняття захисних груп; amidation - амідування

Згідно зі схемою похідні нітрилу формули (26), синтезовані, як показано на Схемі IV, конвертують у відповідні похідні (27) первинного аміну, дотримуючись процедури, аналогічної
15 процедурі, описаної Weinstock, J. et al. в J. Med. Chem., 1987, 30, 7, 1166-1176. Таким чином, проміжні сполуки (26) взаємодіють з відновником, наприклад гідридом бору, переважно комплексом гідрид бору-тетрагідрофуран, в апротонному розчиннику, наприклад тетрагідрофурані. Реакція зазвичай відбувається в результаті нагрівання реакційної суміші від температури оточуючого середовища до температури флегми розчинника протягом приблизно
20 1 години. Первинний амін у похідній (27) можна захистити відповідною N-захисною групою (PG), наприклад т-бутилоксикарбонілом, бензилоксикарбонілом, етоксикарбонілом, бензилом тощо, використовуючи стандартні методи. Нітрогрупу N-захисеної проміжної сполуки можна відновити до сполуки (28), зручніше за все шляхом каталітичного гідрування у присутності відповідного каталізатора, наприклад паладієвого або платинового каталізатора. Цю реакцію зазвичай
25 здійснюють у нижчому спирті (метанолі, етанолі та подібному до них) приблизно при атмосферному тиску водню та при кімнатній температурі. Наступне зв'язування отриманих сполук (28) з відповідним реагентом (3) при дотриманні реакційних умов, показаних на Схемі I, дає в результаті сполуки (29). Захисну групу PG видаляють в умовах, відомих фахівцям, для отримання первинного аміну, який у подальшому можна конвертувати у відповідний амід (I-20)
30 за допомогою відповідного реагента (13), дотримуючись реакційних умов, показаних на Схемі V.

В деяких варіантах даного винаходу сполуки загальної формули (I-ac) на Схемі XVII можна зручніше за все синтезувати шляхом, показаним на Схемі XVIII.



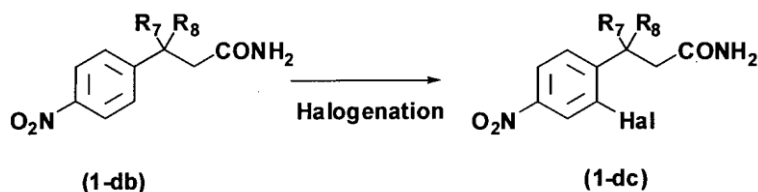
5 Friedel-Crafts - реакція Фріделя-Крафтса; amidation - амідування; nitration - нітрування;
reduction - відновлення

Згідно з цією схемою ариени формули (33) конвертують у відповідні кислотні похідні (11-a),
наприклад шляхом електрофільного ароматичного заміщення, каталізованого кислотою Льюїса,
наприклад реакцією Фріделя-Крафтса (Smith and Spillane в JACS, 1943, 65, 202-208). Таким
10 чином, відповідний ариен, наприклад бензол, взаємодіє з підходящим алкеном (наприклад, 3-
метилбут-2-єноювою кислотою) у присутності кислоти Льюїса, переважно безводного хлориду
алюмінію або подібної сполуки. Цю реакцію зазвичай здійснюють при температурі від 5 °C до
кімнатної температури протягом 1-16 годин. Кислотну групу (11-a) можна конвертувати в групу
15 первинного аміну одним з відомих методів. Наприклад, обробка кислот (11-a) одним або
більшою кількістю еквівалентів оксалілхлориду за наявності каталітичної кількості DMF
(диметилформаміду) у галоїдовуглеводневому розчиннику, наприклад дихлорметані, при
температурі 0-35 °C, дає необхідні ацилхлориди, які можна піддати реакції з амонієм (у вигляді
газу, рідини або водного розчину) у відповідному розчиннику (наприклад, DCM або DMF) для
20 отримання відповідної проміжної сполуки амід. Отримані в результаті сполуки потім
трансформують у сполуки (1-da) реакцією нітрування за протоколом, аналогічним протоколу,
показаному на Схемі IV. Відновлення амідної групи в умовах, показаних на Схемі V, з наступним
зв'язуванням отриманого аміну з відповідним реагентом (13) в умовах, аналогічних показаним
на Схемі V, дає задані сполуки (34). Нітрогрупу можна відновити для отримання відповідного
аніліну, зручніше за все каталітичним гідруванням у присутності відповідного каталізатора,
25 наприклад паладієвого або платинового. Цю реакцію зазвичай здійснюють у нижчому спирті
(метанолі, етанолі і т.п.), приблизно при атмосферному тиску водню та кімнатній температурі.
Наступне зв'язування отриманих сполук з відповідним реагентом (3) в реакційних умовах,
показаних на Схемі I, дає в результаті сполуки (I-ac).

Проміжні сполуки на Схемі XVIII можна безпосередньо обробляти, як показано на схемі, або
30 конвертувати в інші проміжні сполуки, які потім піддають реакції, як на Схемі XVIII.

Наприклад, якщо G^1_n у проміжній сполуці (1-da) є воднем, як у сполуках (1-db) на Схемі XIX,
її можна конвертувати в сполуки формули (1-dc) реакцією галогенування. Її зручніше за все
здійснити, використовуючи галоїдний донор, наприклад галід (наприклад, бром) або інші відомі
аналогі, у присутності активуючих агентів, наприклад трифторметансульфонату срібла (або
35 еквівалента) в сильній кислоті (наприклад, H_2SO_4). У типовій процедурі цю реакцію здійснюють
при кімнатній температурі протягом 3 годин.

Схема XIX

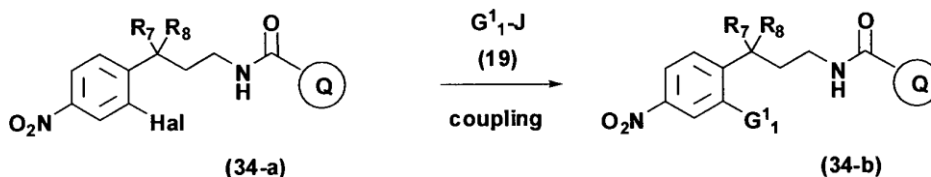


Halogenation - галогенування

5 Сполуки (1-dc) можна потім використовувати як сполуки (1-da) на Схемі XVIII.

В іншому прикладі, коли G^1_n у проміжній сполуці (34) Схеми XVIII є галогеном, як в сполуках (34) на Схемі XX, її можна конвертувати в інші сполуки формули (34-b), в якій G^1_n може бути необов'язково заміщеною алкільною, алкенільною, арильною або гетероарильною групою.

Схема XX

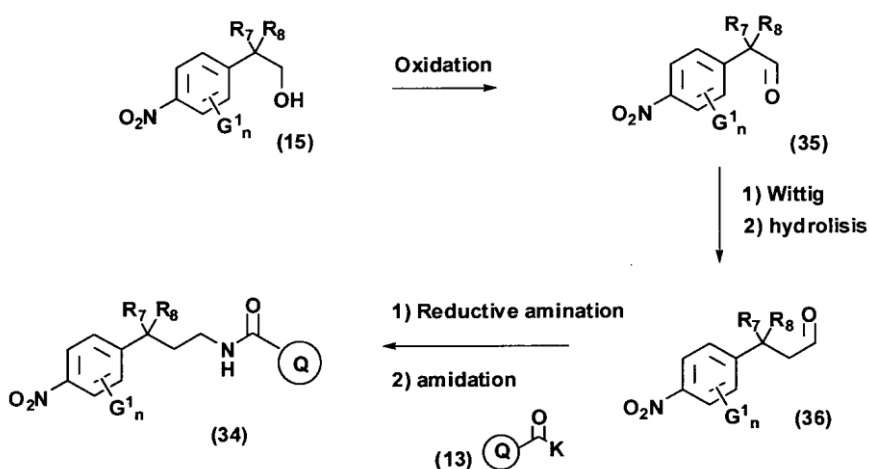


coupling - зв'язування

15 Такий тип конверсії можна здійснювати, застосовуючи різні умови перехресного зв'язування, які включають, серед інших, умови перехресного зв'язування за Сузукі (Suzuki, Pure & Appl. Chem., 1994, 66, 213-222; Suzuki, A. and Miyaura, N., Chem. Rev. (1995), 95, 2457-2483). В цьому випадку сполуки (34-a) можна піддати реакції з відповідною похідною (19) бору, наприклад бороною кислотою ($J=B(OH)_2$) або гібридом бору ($J=B(G^1_1)_2$), у присутності паладієвого каталізатора, наприклад тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0), та основи, наприклад карбонату калію, у суміші розчинників, наприклад 1,2-диметоксиетан-вода, діоксан-вода і т.п., при температурі від температури оточуючого середовища до 110 °C протягом 1-20 годин. Цю реакцію можна здійснювати при традиційному нагріванні (з використанням масляної бані) або в умовах мікрохвильового випромінювання. Цю реакцію можна проводити або у відкритому реакторі, або в герметичній пробірці. Сполуки (34-b) можна потім використати як сполуки (34) на Схемі XVIII.

25 В іншому способі синтезу запропонованих сполук проміжні сполуки загальної формули (15) (Схема VI) можна використати як вихідні матеріали для синтезу сполук загальної формули (34), наприклад згідно з процедурою Схеми XXI.

Схема XXI



Oxidation - окиснення; Wittig - реакція за Віттігом; hydrolysis - гідроліз;
reductive amination - відновлювальне амінування; amidation - амідування

Таким чином, спирти (15) можна окиснювати у відповідні альдегіди (35) добре відомими процедурами (огляд відповідних реакцій наведений Larock, R.C. *Comprehensive Organic Transformations*, Second Edition (1999), Wiley-VCH, New York and London, pg 1234). Ці процедури включають, серед іншого, обробку спиртів формули (15) окисником, наприклад періодинамом Десса-Мартіна, у відповідному розчиннику, наприклад дихлорметані, при кімнатній температурі. Отримані альдегіди (35) можна потім трансформувати в альдегіди (36) за одним із стандартних протоколів, широко описаних в літературі. Таку конверсію можна здійснити, наприклад, реакцією Віттіга та супутніми реакціями. У типовій процедурі альдегіди (35) піддають реакції з ілідом, утвореним з підходящої солі фосфонію, для вставляння додаткового атому вуглецю. Коли як сіль фосфонію використовують хлорид (метоксиметил)трифенілфосфонію, то отримані в результаті сполуки можна ефективно гідролізувати, використовуючи переважно протонну кислоту (наприклад, трифтороцтову кислоту), у водному середовищі при кімнатній температурі для отримання альдегідів (36). Ці альдегіди можна трансформувати у сполуки загальної формули (34) одним з відомих методів. Наприклад, їх можна отримати, трансформуючи альдегіди (36) у відповідні первинні аміни, наприклад реакцією відновлювального амінування. Одна з процедур полягає в обробці сполук (36) аміаком, отриманим *in situ* з підходящої солі амонію (наприклад, ацетату амонію) у присутності відновника, наприклад ціаноборгідриду натрію, у розчинниках, наприклад метанолі та подібному до нього, при кімнатній температурі. Зв'язування отриманих амінів з відповідними реагентами (13) в умовах, аналогічних умовам на Схемі V, дає в результаті задані сполуки (34).

ФАРМАКОЛОГІЯ

Запропоновані даним винаходом сполуки є негативними алостеричними модуляторами GPCR (рецепторів, спряжених з G-білком); зокрема, вони є негативними алостеричними модуляторами рецепторів ФСГ (фолікулостимулюючого гормону). Вважають, що вони впливають на рецептори ФСГ своєю здатністю зменшувати ефект таких рецепторів на ФСН або агоністів ФСГ, інгібуючи реакцію рецептора. Отже, даний винахід стосується сполуки, придатної для застосування як лікарський засіб, а також використання запропонованої сполуки або фармацевтичної композиції для виробництва лікарського препарату для лікування або профілактики стану у ссавця, в тому числі людини, в лікуванні або профілактиці якого діє або допомагає модулюючий ефект алостеричних модуляторів ФСГ, зокрема негативних алостеричних модуляторів ФСГ.

Винахід також стосується використання запропонованої сполуки або фармацевтичної композиції для виробництва лікарського препарату для лікування або профілактики, уникнення, регулювання або зменшення ризику різних розладів, пов'язаних з дисфункцією рецептора ФСГ, а також для контрацепції у ссавця, в тому числі людини, на яку впливає або якій сприяє модулюючий ефект негативних алостеричних модуляторів ФСГ.

Коли йдеться про те, що винахід стосується використання запропонованої сполуки або композиції для виробництва лікарського препарату для лікування ссавця, мається на увазі, що таке використання слід тлумачити в певних інстанціях як спосіб, наприклад, лікування ссавця, що включає введення ссавцю, який потребує такого лікування, ефективної кількості запропонованої сполуки або композиції.

Зокрема, різні розлади, пов'язані з дисфункцією рецептора ФСГ, включають один або більше наступних станів або хвороб: естроген-залежні розлади, наприклад фіброми матки, ендометріоз, полікістоз яєчника, дисфункціональна маткова кровотеча, рак молочної залози та рак яєчника. Інші включають зниження рівня ооцитів або сперматозитів, загальний побічний ефект, який спостерігають під час хіміотерапії, та остеопороз.

Оскільки негативні алостеричні модулятори рецепторів ФСГ, в тому числі сполуки формули (I), інгібують реакцію рецепторів ФСГ на ФСГ та агоністів ФСГ, зрозуміло, що даний винахід розповсюджується на лікування розладів, пов'язаних з дисфункцією ФСГ та/або контрацепцією, шляхом введення ефективної кількості негативного алостеричного модулятора рецепторів ФСГ, в тому числі сполук формули (I), у поєднанні з агентом, який впливає на життєздатність, рухливість або придатність до запліднення сперматозоїду, або з іншими відомими контрацептивами.

Запропоновані сполуки можна застосовувати у поєднанні з одним або більшою кількістю лікарських засобів для лікування, профілактики, регулювання, уникнення або зменшення ризику хвороб або станів, для яких сполуки формули (I) є корисними, коли таке поєднання лікарських засобів є безпечнішим або ефективнішим, ніж використання будь-якого одного лікарського препарату.

Прийнятні варіанти не слід розглядати як вихід за межі винаходу. Очевидно, що описаний таким чином винахід фахівці можуть змінювати у багатьох відношеннях.

Запропоновані даним винаходом сполуки є негативними алостеричними модуляторами рецепторів ФСГ. Ці сполуки як такі не активують рецептори ФСГ. Вважають, що сполуки формули (I) впливають на рецептори ФСГ своєю здатністю протидіяти функції рецептора при активації ФСГ або рецепторів ФСГ. Про поведінку негативних алостеричних модуляторів, наприклад описаних у формулі (I), на рецепторах ФСГ йдеться у наступному розділі, де описане визначення біологічної активності, яке є придатним для ідентифікації таких сполук.

Аналіз на визначення внутрішньоклітинного цАМФ (циклічного аденозинмонофосфату)

Аналіз на визначення внутрішньоклітинного цАМФ - це функціональний клітинний аналіз, застосовуваний для дослідження функції GPCR. Цей спосіб базується на аналізі методом розділеної у часі флуоресценції (HTRF) для визначення концентрації цАМФ при рецептор-опосередкованій активації білка Gs в клітинах, експресуючих рекомбінантний GPCR, або в клітинах з нативних тканин. Стисло, цей спосіб є конкурентним імуноаналізом між нативним цАМФ, продукованим клітинами, та цАМФ, міченим флуоресцентною міткою. Ендогенно продукований цАМФ конкурує з екзогенним доданим d2-міченим цАМФ для сайту зв'язування цАМФ на антитілі проти цАМФ, міченому криптоматом Eu3+. d2-мічений цАМФ і Eu³⁺-мічене антитіло дають основну флуоресценцію при HTRF, і тому внутрішньоклітинне збільшення в неміченому цАМФ виявляють як зменшення сигналу. цАМФ є одним з найважливіших внутрішньоклітинних медіаторів. Його концентрація в клітинах може збільшуватися при зв'язуванні багатьох гормонів з їхніми рецепторами. Найбільш досліджений шлях полягає у вивільненні GTP-зв'язуючих білків α -субодиниці після взаємодії ліганд-рецептор, яке, в свою чергу, активує або інгібує функцію конверсії АТФ/цАМФ ферменту аденілатциклази. У подальшому цАМФ бере участь у багатьох складних регуляторних процесах, наприклад активації протеїнкінази або відкритті іонного каналу. Цей спосіб широко застосовують для дослідження активації рецептора білка G у клітинах, надекспресуючих рецептори GPCR, або у нативних клітинах, в тому числі клітинах, експресуючих рецептори ФСГ [Gabriel et al., Assay Drug Dev. Technol., 1, 291-303, 2003].

Трансфекція та клітинна культура: кДНК, що кодує рецептор фолікулостимулюючого гормону щура (rFSHR), (вхідний номер NM_199237, браузер бази даних нуклеотидів Національного центру інформації з біотехнології (NCBI) (США)) субклонували в експресійний вектор, що також містив ген стійкості до гігromіцину. Трансфекція цього вектора в клітини HEK293 за допомогою реагенту PolyFect (Qiagen) за протоколом постачальника та обробка гігromіцином дали можливість вибрати стійкі до антибіотиків клітини, які об'єднали одну або більше копій плазмиди. Позитивні клітинні клони, експресуючі rFSHR, були ідентифіковані при функціональному аналізі на визначення продукування цАМФ у клітинах після стимуляції доданням очищеного фолікулостимулюючого гормону людини (hFSH).

Аналіз на визначення цАМФ методом HTRF: В день експерименту клітини відокремлювали від чашки Петрі та розподіляли у 384-лунковому планшеті з чорними стінками зі щільністю 5000 клітин на лунку у невеликому об'ємі аналітичного буфера, що містив 1мМ IBMX для запобігання деградації цАМФ під впливом цитоплазматичних фосфодієстераз. Визначення концентрації цАМФ здійснювали аналізом HTRF [Trinquet et al., Anal. Biochem., 358, 126-135, 2006]. Стисло, клітини інкубували протягом 3 хвилин у присутності зростаючих концентрацій негативних алостеричних модуляторів (від 1 нМ до 60 мкМ) і потім 30 хвилин у присутності 1 нг/мл ФСГ людини (hFSH), агоніста рецептора ФСГ щура, який, як було визначено у попередніх експериментах, відповідав EC₇₀, концентрації, яка дає 70 % максимального ефекту цього агоніста, та у відповідності з опублікованими даними [Fox et al., Mol. Endocrin., 15, 378-389, 2001]. Аналогічним чином, 10-точкові криві концентрація-ефект (ККЕ) агоніста, специфічного до рецептора ФСГ, наприклад (hFSH), тестували за відсутності і у присутності зростаючих концентрацій негативного алостеричного модулятора для виявлення зсуву вправо кривої концентрація-ефект згаданого агоніста (виявленого в результаті збільшення концентрації EC₅₀) та зменшення його максимальної ефективності (характерного для негативної алостеричної модуляції). Клітини потім лізували додаванням компонентів для аналізу HTRF, антитіла проти цАМФ, міченого криптоматом європію, та аналогу цАМФ, міченого XL665, попередньо розбавлених у буфері HEPES (N-2-гідроксиетилпіперазин-N-2-етансульфонової кислоти) (50 мМ, рН 7,0), що містив 0,8 М фториду калію, 0,2 % (у відношенні маси до об'єму) BSA (альбуміну бичачої сироватки) та 1 % (в об'ємному відношенні) Тритону X-100 (поліоксиетильованого неіоногенного детергенту), процентний вміст детергенту, який забезпечує повний лізис клітин. Зразок потім інкубували протягом 1 години при кімнатній температурі, і сигнал HTRF виміряли після збудження при 337 нм і подвійної емісії при 620 нм і 665 нм, використовуючи флуориметр RubyStar (BMG Labtechnologies). Крім того, індекс флуоресценції відповідного діапазону відомих концентрацій стандартів цАМФ також включали в кожний аналітичний планшет для визначення

типової кривої цАМФ. Якщо тільки цей індекс флуоресценції цАМФ, інгібованого цією сполукою, лежить на лінійній частині типової кривої цАМФ (тобто там, де зміна індексу флуоресценції пропорційна зміні концентрації цАМФ), це дає можливість розрахувати точну концентрацію цАМФ, інгібованого згаданими сполуками. Сигнал, отриманий при аналізі, потім виражали у вигляді відсотків інгібування сигналу.

Аналіз отриманих даних: Криві концентрація-ефект характерних сполук, запропонованих винаходом, за наявності EC_{70} агоніста рецептора ФСГ створювали за допомогою програми Prism Graph-Pad (Graph Pad Software Inc., San Diego, USA). Ці криві підганяли до чотири-параметрового логістичного рівняння ($Y = \text{низ} + (\text{Верх-Низ}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{Скат кривої}))}$), яке дає можливість визначити значення IC_{50} . Кожну криву створювали, використовуючи подвійну виборку на одну точку кривої та 10 концентрацій. Криві концентрація-ефект селективного агоніста рецептора ФСГ за відсутності або за наявності характерних сполук, запропонованих винаходом, також створювали за допомогою програми Prism Graph-Pad (Graph Pad Software Inc., San Diego, USA). Ці криві підганяли до чотири-параметрового логістичного рівняння ($Y = \text{низ} + (\text{Верх-Низ}) / (1 + 10^{((\text{Log}IC_{50} - X) * \text{Скат кривої}))}$), яке дає можливість визначити значення EC_{50} селективного агоніста рецептора ФСГ. Кожну криву створювали, використовуючи подвійну виборку на одну точку кривої та 10 концентрацій.

У Таблиці 1 представлені характерні сполуки, запропоновані винаходом, згруповані у чотири класи в залежності від їхньої здатності (IC_{50}) протидіяти EC_{70} агоніста рецепторів ФСГ, наприклад (hFSH). Клас А: $IC_{50} < 150$ нМ; клас В: $150 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 400$ нМ; клас С: $400 \text{ нМ} \leq IC_{50} < 1000$ нМ; клас D: $IC_{50} \geq 1000$ нМ.

Таблиця 1

Зведені дані щодо активності

| Приклад | Клас | Приклад | Клас |
|---------|------|---------|------|
| 31 | B | 109 | B |
| 32 | B | 110 | B |
| 34 | B | 113 | B |
| 41 | A | 116 | A |
| 59 | B | 120 | B |
| 72 | B | 121 | B |
| 74 | B | 125 | D |
| 87 | B | 126 | B |
| 95 | B | 127 | C |
| 99 | B | 132 | B |
| 101 | B | 133 | A |
| 102 | D | 139 | A |
| 104 | C | 142 | B |
| 108 | C | 183 | D |
| 184 | D | 203 | B |
| 185 | C | 204 | D |
| 186 | D | 205 | C |
| 187 | A | 206 | A |
| 189 | D | 207 | B |
| 190 | D | 208 | C |
| 191 | B | 209 | D |
| 192 | D | 210 | C |
| 193 | A | 211 | A |
| 194 | B | 212 | D |
| 195 | D | 213 | C |
| 196 | B | 214 | B |
| 198 | A | 215 | C |
| 199 | B | 216 | B |
| 200 | A | 217 | B |
| 201 | B | 218 | B |
| 202 | A | 219 | A |
| 221 | C | | |

Для ілюстрації винаходу нижче наведені наступні необмежуючі приклади. Фізичні дані для сполук, представлених як приклади, узгоджуються з відповідною структурою цих сполук.

- На фіг. 1 показані 10-точкові криві концентрація-ефект агоніста, специфічного до рецептора ФСГ (hFSH), протестовані за відсутності або за наявності зростаючих концентрацій негативного алостеричного модулятора для виявлення зсуву вправо кривої концентрація-ефект згаданого агоніста (виявленого в результаті збільшення концентрації EC₅₀) та зменшення його максимальної ефективності (характерного для негативної алостеричної модуляції).

ПРИКЛАДИ

- Якщо не зазначено інше, всі вихідні матеріали були придбані у комерційних постачальників і використовували їх без будь-якого додаткового очищення.

У прикладах та в описі можуть бути застосовані, зокрема, наступні скорочення.

| | |
|--|--|
| г (грами) | H ₂ O (вода) |
| мг (міліграми) | DMF (N,N-диметилформамід) |
| мл (мілілітри) | DCM (дихлорметан) |
| мкл (мікролітри) | CH ₃ CN (ацетонітрил) |
| мкм (мікрометри, мікрони) | MeOH (метанол) |
| ммол (мілімолі) | EtOH (етанол) |
| M (молярний, моль) | EtOAc (етилацетат) |
| N (нормальний) | THF (тетрагідрофуран) |
| Å (ангстрем) | iPr ₂ O (простий ізопропіловий ефір) |
| нас. (насичений водний розчин) | Et ₂ O (простий діетиловий ефір) |
| % (відсотки) | DMSO (диметилсульфоксид) |
| год. (година) | K ₂ CO ₃ (карбонат калію) |
| хв. (хвилини) | NaHCO ₃ (бікарбонат натрію) |
| КТ (кімнатна температура) | HCl (соляна кислота) |
| ЧВ (час витримування) | TFA (трифтороцтова кислота) |
| ТП (точка плавлення) | AcOH (оцтова кислота) |
| PXMC (рідинна хроматомас-спектрометрія) | H ₂ SO ₄ (сірчана кислота) |
| ВЕРХ (високоєфективна рідинна хроматографія) | NaH (гідрид натрію) |
| NMR, ЯМР (ядерний магнітний резонанс) | TEA (триетиламін) |
| ¹ H (протон) | NH ₄ OH (гідроксид амонію) |
| Hz (Гц, герц) | KOH (гідроксид калію) |
| MHz (МГц, мегагерц) | NaOH (гідроксид натрію) |
| CDCl ₃ (дейтерований хлороформ) | LiCl (хлорид літію) |
| DMSO-d ₆ (дейтерований диметилсульфоксид) | NH ₄ Cl (хлорид амонію) |
| MeOD (дейтерований метанол) | Na ₂ SO ₄ (сульфат натрію) |
| PS (на полімерній підкладці) | KNO ₃ (нітрат калію) |
| SCX (сильний обмін катіонів) | EDC (1-3(диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіімід, гідрохлорид) |
| мкх (мікрохвиля) | HOBT (1-гідроксибензотріазол) |
| PtO ₂ (діоксид платини) | |
| 10 % Pd/C (10 % паладію на активованому вугіллі) | |

- Всі посилання на розсол відносяться до насиченого водного розчину NaCl. Якщо не зазначено інше, всі температури виражені в °C (градусах Цельсія). Всі реакції здійснюються в інертній атмосфері при кімнатній температурі, якщо не зазначено інше.

- Спектри ¹H ЯМР записували на спектрометрі Bruker ARX300 при частоті 300,13 МГц (¹H), використовуючи дейтеровані розчинники, наприклад DMSO (d₆) або CDCl₃, або MeOD. Прилад був оснащений багатоядерним зворотним зондом і регулятором температури. Хімічні зсуви виражені в частинах на мільйон (ppm, δ одиницях). Константи зв'язування наведені в герцах (Гц). Структури розщеплення описують очевидні мультиплетності і позначені як s (синглет), d (дублет), t (триплет), q (квадруплет), q (квінтуплет), m (мультиплет).

Дані рідинної хроматомас-спектрометрії (PXMC) записували за наступних умов:

- Метод А) Мас-детектор Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Xterra MS C18 (50×4,6 мм, 2,5 мкм). Швидкість потоку 1 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/CH₃CN 95/5+0,05 % TFA, В-фаза = вода/CH₃CN 5/95+0,05 % TFA.

0-1 хв (А: 95 %, В: 5 %), 1-4 хв (А: 0 %, В: 100 %), 4-6 хв (А: 0 %, В: 100 %), 6-6,1 хв (А: 95 %, В: 5 %). Т=35 °С; УФ-детектування: фотодіодна матриця Waters 996, 200-400 нм.

Метод В) Мас-детектор Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (50×4,6 мм, 3,5 мкм). Швидкість потоку 1,5 мл/хв; рухома фаза: А-фаза = вода/CH₃CN 95/5+0,05 % TFA, В-фаза = вода/CH₃CN 5/95+0,05 % TFA.

0-0,5 хв (А: 95 %, В: 5 %), 0,5-7 хв (А: 0 %, В: 100 %), 7-8 хв (А: 0 %, В: 100 %), 8-8,1 хв (А: 95 %, В: 5 %). Т=35 °С; УФ-детектування: фотодіодна матриця Waters 996, 200-400 нм.

Метод С) Мас-детектор Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (50×4,6 мм, 3,5 мкм). Швидкість потоку 1,0 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/CH₃CN 95/5+0,05 % TFA, В-фаза = вода/CH₃CN 5/95+0,05 % TFA.

0-1,0 хв (А: 95 %, В: 5 %), 1,0-11,0 хв (А: 0 %, В: 100 %), 11,0-12,0 хв (А: 0 %, В: 100 %), 12,0-12,1 хв (А: 95 %, В: 5 %). Т=35 °С; УФ-детектування: фотодіодна матриця Waters 996, 200-400 нм.

Метод D) Система Waters Acquity, одноквадрупольний мас-детектор Micromass ZQ2000 (Waters). Колонка 2,1×50 мм з нержавіючої сталі, упакована частинками 1,7 мкм Acquity UPLC-BEH; швидкість потоку 0,50 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,05 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,05 % TFA.

0-0,1 хв (А: 95 %, В: 5 %), 1,6 хв (А: 0 %, В: 100 %), 1,6-1,9 хв (А: 0 %, В: 100 %), 2,4 хв (А: 95 %, В: 5 %).

Метод Е) Система Waters Acquity, одноквадрупольний мас-детектор Micromass ZQ2000 (Waters). Колонка 2,1×50 мм з нержавіючої сталі, упакована частинками 1,7 мкм Acquity UPLC-BEH; швидкість потоку 0,50 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,05 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,05 % TFA.

0-0,3 хв (А: 95 %, В: 5 %), 3,3 хв (А: 0 %, В: 100 %), 3,3-3,9 хв (А: 0 %, В: 100 %), 4,4 хв (А: 95 %, В: 5 %).

Метод F) Мас-детектор Waters Alliance 2795 HT Micromass ZQ. Колонка Waters Symmetry C18 (50×4,6 мм, 3,5 мкм). Швидкість потоку 1,5 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/CH₃CN 95/5+0,05 % TFA, В-фаза = вода/CH₃CN 5/95+0,05 % TFA.

0-0,1 хв (А: 95 %, В: 5 %), 6 хв (А: 0 %, В: 100 %), 6-8 хв (А: 0 %, В: 100 %), 8,1 хв (А: 95 %, В: 5 %). Т=35 °С; УФ-детектування: фотодіодна матриця Waters 996, 200-400 нм.

Метод G) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою UPLC and Sample Organizer та УФ-детектором, мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50×2,16 мм × 1,7 мкм; швидкість потоку 0,6 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

0-0,25 хв (А: 98 %, В: 2 %), 3,3 хв (А: 0 %, В: 100 %), 3,3-4,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 4,1 хв (А: 98 %, В: 2 %), 4,10-5,00 хв (А: 98 %, В: 2 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

Метод H) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою UPLC and Sample Organizer та УФ-детектором, мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50×2,16 мм × 1,7 мкм; швидкість потоку 0,4 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

0-0,25 хв (А: 98 %, В: 2 %), 4,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 4,00-5,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 5,10 хв (А: 98 %, В: 2 %), 5,10-6,00 хв (А: 98 %, В: 2 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

Метод I) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою UPLC and Sample Organizer та УФ-детектором, мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм × 1,7 мкм; швидкість потоку 0,6 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

0-0,50 хв (А: 98 %, В: 2 %), 6,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 6,00-7,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 7,1 хв (А: 98 %, В: 2 %), 7,10-8,50 хв (А: 98 %, В: 2 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

Метод L) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою UPLC and Sample Organizer та УФ-детектором, мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм × 1,7 мкм; швидкість потоку 0,4 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

0-0,50 хв (А: 98 %, В: 2 %), 7,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 7,00-8,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 9,10 хв (А: 98 %, В: 2 %), 9,10-10,00 хв (А: 98 %, В: 2 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20 В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

Всі мас-спектри знімали при іонізації методами електророзпилення (ESI).

Метод М) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою UPLC and Sample Organizer та УФ-детектором, мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм × 1,7 мкм; швидкість потоку 0,6 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

5 0-0,25 хв (А: 95 %, В: 5 %), 3,3 хв (А: 0 %, В: 100 %), 3,3-4,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 4,1 хв (А: 95 %, В: 5 %), 4,10-5,00 хв (А: 95 %, В: 5 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

Метод N) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою UPLC and Sample Organizer та УФ-детектором, мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Acquity UPLC-BEH C18 50×2,1 мм × 1,7 мкм; швидкість потоку 0,6 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

10 0-0,50 хв (А: 95 %, В: 5 %), 6,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 6,00-7,00 хв (А: 0 %, В: 100 %), 7,1 хв (А: 95 %, В: 5 %), 7,1-8,50 хв (А: 95 %, В: 5 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

Метод О) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою Sample Manager 2777 та детектором з фотодіодною матрицею 2996. Мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Synergi 20×2,0 мм 2,5 мкм; швидкість потоку 0,7 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

20 0-0,25 хв (А: 95 %, В: 5 %), 3,50 хв (А: 0 %, В: 100 %), 3,50-4,50 хв (А: 0 %, В: 100 %), 4,60 хв (А: 95 %, В: 5 %), 4,60-6,00 хв (А: 95 %, В: 5 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

Метод Р) Прилад: ZQ2000 (Waters), з'єднаний з системою Sample Manager 2777 та детектором з фотодіодною матрицею 2996. Мас-спектрометричний детектор: Waters ZQ2000. Колонка: Synergi 20×2,0 мм 2,5 мкм; швидкість потоку 0,7 мл/хв рухомої фази: А-фаза = вода/ацетонітрил 95/5+0,1 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,1 % TFA.

25 0-0,5 хв (А: 95 %, В: 5 %), 1,50 хв (А: 85 %, В: 15 %), 6,50 хв (А: 70 %, В: 30 %), 7,50 хв (А: 0 %, В: 100 %), 7,50-8,50 хв (А: 0 %, В: 100 %), 8,60 хв (А: 95 %, В: 5 %), 8,60-9,50 хв (А: 95 %, В: 5 %); параметри мас-спектрометра: капілярний 3,25 кВ, конус 20В, температура джерела 115 °С, температура десольватації 350 °С.

30 Очищення препаративної ВЕРХ здійснювали за наступних умов:

Метод Q) Прилад: Shimadzu (LC/8A та SCL/10A), з'єднаний зі спектрофотометричним детектором (SPD/6A) в УФ-області спектра. Колонка: Waters SymmetryPrep C18 19×30 мм ×7 мкм; швидкість потоку: 20 мл/хв; рухома фаза: А-фаза = вода/ацетонітрил 9/1+0,5 % TFA, В-фаза = вода/ацетонітрил 5/95+0,5 % TFA з використанням 30 хв градієнту 5-100 % розчинника В.

35 Метод R) Прилад: препаративна система ВЕРХ-MC Waters (2767 та 2525), з'єднана з детектором з фотодіодною матрицею та Micromass ZQ. Колонка: Waters Xterra MS C18 (19×300 мм, 10 мкм). Швидкість потоку 20 мл/хв. Рухома фаза: А-фаза = вода + 0,1 % TFA, В-фаза = ацетонітрил + 0,1 % TFA.

40 0-3,0 хв (А: 90 %, В: 10 %), 3,0 хв (А: 90 %, В: 10 %), 3,0-26,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 26,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 26,0-30,0 хв (А: 5 %, В: 95 %); 30,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 30,0-30,5 хв (А: 90 %, В: 10 %), 30,5 хв (А: 90 %, В: 10 %), 30,5-31,5 (А: 90 %, В: 10 %).

Метод S) Прилад: препаративна система ВЕРХ-MC Waters (2767 та 2525), з'єднана з детектором з фотодіодною матрицею та Micromass ZQ. Колонка: Waters Xterra MS C18 (19×300 мм, 10 мкм). Швидкість потоку 20 мл/хв. Рухома фаза: А-фаза = вода + 0,1 % TFA, В-фаза = ацетонітрил + 0,1 % TFA.

45 0-1,0 хв (А: 90 %, В: 10 %), 1,0 хв (А: 90 %, В: 10 %), 1,0-13,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 13,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 13,0-15,0 хв (А: 5 %, В: 95 %); 15,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 15,0-15,5 хв (А: 90 %, В: 10 %), 15,5 хв (А: 90 %, В: 10 %), 15,5-16,5 (А: 90 %, В: 10 %).

50 Метод Т) Прилад: Parallel Flex Biotage. Колонка: Waters Symmetry Prep C18 (19×300 мм, 10 мкм). Швидкість потоку 20 мл/хв. Рухома фаза: А-фаза = вода + 0,1 % TFA, В-фаза = ацетонітрил + 0,1 % TFA.

0-5,0 хв (А: 95 %, В: 5 %), 5,0 хв (А: 95 %, В: 5 %), 5,0-20,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 20,0 хв (А: 5 %, В: 95 %), 22,0 хв (А: 5 %, В: 95 %); 22,0-23,0 хв (А: 95 %, В: 5 %).

55 Фракції, що містили чистий матеріал, об'єднували в пули та нейтралізували за допомогою NaHCO₃. Ацетонітрил видаляли при зниженому тиску, і залишок ділили між DCM і водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану.

Більшість реакцій аналізували тонкошаровою хроматографією на 0,25 мм силікагелевих пластинках ф. "Macherey-Nagel" (60F-2254), візуалізували УФ-світлом. Флеш-хроматографію

здійснювали на силікагелі (220-440 меш, Fluka). Точку плавлення визначали на приладі Buchi B-540.

Приклади наведені для ілюстрації об'єму даного винаходу, а об'єм визначено формулою винаходу, що додається.

В наступних прикладах сполуки прикладів 5 і 21 не включені в заявлений винахід. Приклади 1-4, 9, 10, 15, 17, 19, 20, 25, 48, 77, 153-155, 160 і 177 не включені в заявлений винахід і є проміжними сполуками в синтезі заявлених сполук.

Приклад 1

N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

1(A) 2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіонітрил

До розчину (4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (5,00 г; 30,9 мМ) в сухому DMF (30 мл), охолодженому до 0 °C, в атмосфері N₂, додавали NaN (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,23 г; 30,9 мМ) порціями, і суміш перемішували 15 хв при 0 °C. Потім додавали йодметан (1,92 мл; 30,9 мМ), і суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 години. Реакційну суміш вдруге охолоджували до 0 °C і знову порціями додавали NaN (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 1,23 г; 30,9 мМ). Після перемішування при 0 °C протягом 15 хв додавали йодметан (1,92 мл; 30,9 мМ), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Розчинник випаровували у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою EtOAc, промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (95/5-8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (3,50 г, 60 % вихід).

РХМС (рідинна хроматомас-спектрометрія) (КТ): 1,42 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 191,1 (МН+).

1(B) 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрил

10 % Pd/C (300 мг) додавали до розчину 2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіонітрилу (3,00 г; 15,8 мМ), синтезованому, як в 1(A), в MeOH (65 мл). Суміш гідрували при тиску 1 бар при КТ протягом 2,5 годин, каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (2,40 г, 80 % вихід).

РХМС (КТ): 0,78 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 161,1 (МН+).

1(C) N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

3,4-диметоксибензоїлхлорид (2,77 г; 13,8 мМ) додавали порціями для розчину 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрилу (1,85 г; 11,5 мМ), синтезованому, як в 1(B), в триетиламіні (3,20 мл; 23,0 мМ) та сухому DCM (30 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ протягом 16 годин, потім розбавляли DCM, промивали послідовно 2М K₂CO₃, 1N HCl та розсоллом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (95/5-8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (2,68 г, 72 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.78 (br. s., 1H), 7.62-7.73 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46-7.51 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.74 (s, 6H)

РХМС (КТ): 2,10 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 325,19 (МН+).

ТП: 139-141 °C.

Приклад 2

N-[4-(1-ціаноциклопропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

2(A) 1-(4-нітрофеніл)-циклопропанкарбонітрил

Розчин KNO₃ (1,10 г; 10,8 мМ) у концентрованій H₂SO₄ (9 мл) додавали краплями до розчину 1-фенілциклопропанкарбонітрилу (1,50 г; 10,8 мМ) у конц. H₂SO₄ (9 мл), охолоджуючи сумішню сухого льоду з ацетоном. Реакційній суміші дали перемішатися при температурі оточуючого середовища протягом 1,5 години і потім виливали на лід. Осад фільтрували, розчиняли в EtOAc і промивали водою і потім розсоллом. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (1,30 г). Цю сполуку потім використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

2(B) 1-(4-амінофеніл)-циклопропанкарбонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 1-(4-нітрофеніл)-циклопропанкарбонітрилу (1,30 г; 6,91 мМ), синтезованого, як у Прикладі 2(A), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) у MeOH (30 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді темного масла (1,02 г). Цю сполуку потім використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

2(C) N-[4-(1-ціаноциклопропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(С), з 1-(4-амінофеніл)-циклопропанкарбонітрилу (158 г; 1,00 мМ), синтезованого, як у Прикладі 2(В), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (220 мг; 1,10 мМ), триетиламін (167 мкл; 1,20 мМ) у сухому DCM (4,5 мл). В результаті кристалізації з суміші простий ізопропіловий ефір-DCM (1/1) отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (234 мг; 48 % виходу за три етапи).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.78 (s, 1H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.27-7.33 (m, 2H), 6.91 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 1.65-1.77 (m, 2H), 1.32-1.44 (m, 2H)

PXMC (КТ): 5,67 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 323,2 (МН+).

ТП: 204-207 °С.

Приклад 3

[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-амід 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбонової кислоти

3(А) 1-(4-нітрофеніл)-циклопентанкарбонітрил

Розчин (4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (6,00 г; 37,0 мМ) та 1,4-дибромбутану (4,42 мл; 37,0 мМ) в DMSO/Et₂O (20 мл/20 мл) додавали краплями до суспензії NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 1,80 г; 81,4 мМ) в DMSO (20 мл), утримуючи температуру нижче 30 °С. Після перемішування при КТ протягом 1 дня реакційну суміш швидко охолоджували додаванням ізопропілового спирту (5 мл) і потім H₂O (5 мл). Суміш концентрували у вакуумі, отриманий водний розчин обробляли 2N соляною кислотою та екстрагували три рази за допомогою Et₂O. Органічні шари об'єднували у пул, промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1-8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (3,94 г; 50 % вихід).

PXMC (КТ): 8,5 хв (Метод C); MC (ES+) m/z: 217,29 (МН+).

3(В) 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(В), з 1-(4-нітрофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (3,00 г; 13,9 мМ), синтезованого, як у Прикладі 3(А), використовуючи 10 % Pd/C (0,30 мг) у MeOH (40 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску та отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (2,38 г, 92 % вихід).

PXMC (КТ): 2,67 хв (Метод В); MC (ES+) m/z: 187,33 (МН+).

3(С) [4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-амід 2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбонової кислоти

2,3-дигідробензо[1,4]діоксин-6-карбонілхлорид (213 мг; 1,07 мМ) додавали порціями до розчину 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (200 мг; 1,07 мМ), синтезованому, як у 3(В), і триетиламіну (180 мкл; 1,29 мМ) в сухому DCM (10 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ 16 годин. Потім додавали 4-диметиламінопіридин (131 мг; 1,07 мМ) і отриманий розчин нагрівали до 130 °С мікрохвильовим випромінюванням 3 години. Розчинник випаровували у вакуумі, і неочищений продукт частково очищали флеш-хроматографією [SiO₂, гексан/EtOAc (95/5-6/4)]. Отриману сполуку додатково очищали препаративною ВЕРХ (Метод R) і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтуватої твердої речовини (0,12 мг, 3,2 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.71 (br.s., 1H), 7.64 (m, 2H), 7.42-7.48 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.28-4.37 (m, 4H), 2.38-2.59 (m, 2H), 1.89-2.15 (m, 6H)

PXMC (КТ): 6,41 хв (Метод Н); MC (ES+) m/z: 349,3 (МН+).

ТП: 164-167 °С.

Приклад 4

N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-4-диметиламінобензамід

До розчину бромтрипіролідинофосфоній гексафторфосфату (192 мг; 0,41 мМ) в сухому DCM (5 мл) додавали 4-диметиламінобензойну кислоту (62,1 мг; 0,38 мМ), а потім розчин 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (70,0 мг; 0,38 мМ), синтезованого, як в 3(В), та етилдіізопропіламіну (70 мкл; 0,41 мМ) в сухому DCM (3 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ 72 години, потім розбавляли DCM і промивали водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод S) і потім флеш-хроматографією [SiO₂, гексан/EtOAc (9/1-6/4)]. Отримували сполуку заголовку у вигляді жовтуватої аморфної твердої речовини (6,00 мг, 5 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.85 (m, 2H), 7.81 (br.s., 1H), 7.67 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.96 (m, 2H), 3.09 (s, 6H), 2.40-2.61 (m, 2H), 1.83-2.15 (m, 6H)

PXMC (КТ): 2,94 хв (Метод Н); MC (ES+) m/z: 334,2 (МН+).

Приклад 5

N-[4-(1-карбамоїлциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

5(А) Амід 1-(4-нітрофеніл)-циклопентанкарбонітрилу

Розчин 1-(4-нітрофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (225 мг; 1,04 мМ), синтезованого як у 3(А), та NaOH (125 мг; 3,12 мМ) в EtOH (3 мл) та H₂O (1 мл) нагрівали мікрохвильовим

випромінюванням при 115 °C 1,5 години. Розчинник випаровували при зниженому тиску і водну фазу екстрагували двічі за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари висушували (Na₂SO₄) та випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, гексан/EtOAc (7/3)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (50,0 мг, 20 % вихід).

5 РХМС (КТ): 4,06 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 235,3 (МН+).

5(В) Амід 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 1(В), з амиду 1-(4-нітрофеніл)-циклопентанкарбонової кислоти (40,0 мг; 0,17 мМ), синтезованого, як у Прикладі 5(А), використовуючи 10 % Pd/C (5 мг) у MeOH (5 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (31,0 мг, 89 % вихід).

10 РХМС (КТ): 1,18 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 205,33 (МН+).

5(С) N-[4-(1-карбамоїлциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Названу сполуку синтезували за процедурою Прикладу 1(С) з амиду 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонової кислоти (30,0 мг; 0,15 мМ), синтезованого, як у 5(В), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (30,0 мг; 0,15 мМ) і TEA (26 мкл; 0,19 мМ). Після 40 годин перемішування при КТ реакційну суміш розбавляли DCM і двічі промивали водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану роторним випарником. В результаті очищення гомогенізацією за допомогою MeOH отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (3,0 мг, 55 % вихід).

20 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.99 (s, 1H), 7.46-7.73 (m, 4H), 7.32 (m, 2H), 7.00-7.11 (m, 1H), 6.90 (br.s., 1H), 6.72 (br. s., 1H), 3.84 (s, 3H), 3.36-3.50 (m, 2H), 1.54-1.87 (m, 6H).

РХМС (КТ): 5,34 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 369,3 (МН+).

Приклад 6

3,4-диметокси-N-[4-(1-метил-1-піридин-4-ілетил)-феніл]-бензамід

25 6(А) 4-[1-метил-1-(4-нітрофеніл)-етил]-піридин

До холодної (0 °C) суспензії 4-(4-нітробензил)-піридину (1500 г; 4,71 мМ) в сухому DMF (30 мл) додавали NaNH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 0,20 мг; 4,71 мМ) порціями, потім йодметан (215 мкл; 4,71 мМ). Охолоджувальну ванну забирали і розчин перемішували при КТ 3 години. Після цього додавали другу порцію NaNH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 0,20 мг; 4,71 мМ), і цю суспензію перемішували при КТ 10 хв, а потім при 90 °C протягом 1 години. Знову додавали йодметан (215 мкл; 4,71 мМ) і продовжували нагрівання ще 16 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою та концентрували у вакуумі. Залишок ділили між EtOAc та H₂O. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану. В результаті очищення неочищеного продукту хроматографією [SiO₂, гексан/EtOAc (7/3) до EtOAc] отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (0,11 г, 10 % вихід).

35 РХМС (КТ): 3,23 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 242,38 (МН+).

6(В) 4-(1-метил-1-піридин-4-іл-етил)-феніламін

До розчину 4-[1-метил-1-(4-нітрофеніл)-етил]-піридину, синтезованого, як описано в 6(А), в MeOH (10 мл) та EtOAc (5 мл) додавали 10 % Pd/C (10 мг) і отриману суміш перемішували при КТ 2 години в атмосфері водню (приблизно 1 бар), використовуючи пристрій Парра. Каталізатор видаляли фільтруванням крізь Celite®, і осад промивали EtOAc. Фільтрат концентрували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтого масла (91,0 мг, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 0,68 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 212,24 (МН+).

45 6(С) 3,4-диметокси-N-[4-(1-метил-1-піридин-4-іл-етил)-феніл]-бензамід

3,4-диметоксибензоїлхлорид (94,0 мг; 0,47 мМ) додавали порціями до розчину 4-(1-метил-1-піридин-4-іл-етил)-феніламіну (91,0 мг; 0,43 мМ), синтезованому, як у 6(В), та триетиламіну (90 мкл; 0,6 мМ) в сухому DCM (6 мл), охолоджували при 0 °C. Реакційну суміш перемішували при КТ 16 годин, а потім при 50 °C 3 години. Реакційну суміш розбавляли DCM, промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (4,2 мг, 3 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.01 (s, 1H), 8.52 (m, 2H), 7.46-7.75 (m, 4H), 7.25-7.44 (m, 3H), 7.21 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 3.84 (s, 6H), 1.67 (s, 3H), 1.24 (s, 3H).

55 РХМС (КТ): 2,54 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 377,2 (МН+).

Приклад 7

Складний метиловий ефір 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти

7(А) 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонова кислота

1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрил (100 мг; 0,54 мМ), синтезований, як у 3(В), розчиняли у 50 % KOH (2 мл) та EtOH (2 мл). Цей розчин нагрівали до 105 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 9 годин. Розчинник випаровували при зниженому тиску, залишок абсорбували водою, і розчин підкислювали 2N HCl. Отриманий білий осад фільтрували, висушували та отримували сполуку заголовку у вигляді солі гідрохлориду (130 мг, кількісний вихід).

PXMC (КТ): 2,35 хв (Метод В); MC (ES+) m/z: 206,27 (МН+).

7(В) 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонова кислота

Суміш 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонова кислоти (сіль гідрохлориду; 130 мг; 0,54 мМ), синтезованої, як у 7(А), 3,4-диметоксибензоїлхлориду (118 мг; 0,54 мМ) та TEA (223 мкл; 1,61 мМ) в DCM (15 мл) перемішували при КТ 16 годин. Реакційну суміш промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували у вакуумі. В результаті очищення неочищеної сполуки хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH/TFA (98,5/1,5/0,5)] отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (75 мг, 38 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 14.03 (br. s., 1H), 10.01 (br. s., 1H), 7.69 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.52-2.58 (m, 2H), 1.58-1.87 (m, 6H).

PXMC (КТ): 4,67 хв (Метод В); MC (ES+) m/z: 370,32 (МН+).

7(С) Складний метиловий ефір 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти

До суспензії Amberlyst®-15 у водневій формі (Fluka, 1,00 г; 3,52 мМ) у MeOH (6 мл) додавали 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонову кислоту (0,13 г; 0,35 мМ), синтезовану, як у 7(В), і реакційну суміш нагрівали при 120 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 7 годин. Amberlyst®-15 збирали фільтрацією та промивали MeOH. Об'єднані фільтрати концентрували у вакуумі, залишок розчиняли у DCM і промивали насиченим NaHCO₃. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували до сухого стану. Сполуку заголовку виділяли хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (7/3)] у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (0,03 г; 22 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.70 (s, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.33-7.40 (m, 3H), 6.86-6.96 (m, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.61 (s, 3H), 2.55-2.74 (m, 2H), 1.83-2.06 (m, 2H), 1.45-1.78 (m, 2H), 1.06-1.34 (m, 1H), 0.79-0.93 (m, 1H).

PXMC (КТ): 3,10 хв (Метод Н); MC (ES+) m/z: 384,1 (МН+).

Приклад 8

3,4-диметокси-N-[4-(1-метилкарбамоїлциклопентил)-феніл]-бензамід

Розчин 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти (20,0 мг; 0,05 мМ), синтезованої, як у 7(В), HOBt (11,0 мг; 0,08 мМ), EDC (16,0 мг; 0,08 мМ), TEA (25 мкл; 0,16 мМ) та метиламіну (8М розчин в EtOH; 1 мл; 8,00 мМ) в DCM (5 мл) перемішували при КТ 16 годин. Потім реакційну суміш розбавляли DCM, промивали 5 % NaHCO₃ і потім водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Залишок очищали гомогенізацією за допомогою MeOH. Збирали та висушували білу тверду речовину (7,0 мг; 34 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.72 (br. s., 1H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.56-7.60 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.32-7.43 (m, 3H), 6.92 (m, 1H), 5.14 (q, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.70 (d, 3H), 2.39-2.57 (m, 2H), 1.94-2.12 (m, 2H), 1.61-1.90 (m, 4H).

PXMC (КТ): 2,43 хв (Метод Н); MC (ES+) m/z: 383,1 (МН+).

Приклад 9

N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-4-гідрокси-3-метоксибензамід

До розчину 4-гідрокси-3-метоксибензойної кислоти (90,0 мг; 0,54 мМ) в DCM (1,8 мл) додавали декілька крапель DMF. Додавали краплями оксалілхлорид (180 мкл; 2,12 мМ) до цього розчину і останній перемішували при КТ 16 годин. Розчинник випаровували у вакуумі і отримане в результаті жовте масло розчиняли у DCM (5,52 мл). Цей розчин краплями додавали до перемішаної суміші 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (100 мг; 0,54 мМ), синтезованому, як у 3(В), та триетиламіну (150 мкл; 1,07 мМ) у DCM (4,6 мл). Після перемішування при КТ протягом 3 годин розчинник випаровували у вакуумі. Продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (20,0 мг, 11 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.83 (br. s., 1H), 7.64 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.43-7.50 (m, 2H), 7.34 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 2.40-2.56 (m, 2H), 1.84-2.17 (m, 6H).

PXMC (КТ): 2,76 хв (Метод Н); MC (ES+) m/z: 337,1 (МН+).

Приклад 10

N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3-гідрокси-4-метоксибензамід

Синтезували за процедурою Прикладу 9 з 3-гідрокси-4-метоксибензойної кислоти (90,0 мг; 0,54 мМ), додаючи декілька крапель DMF, оксалілхлориду (180 мкл; 2,12 мМ), потім 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (100 мг; 0,54 мМ), синтезованого, як у 3(В), і триетиламіну (150 мкл; 1,07 мМ). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і потім кристалізацією з MeOH виділяли сполуку заголовку у вигляді білого порошку (5,0 мг, 3 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.71 (br. s., 1H), 7.65 (m, 3H), 7.39-7.50 (m, 4H), 6.95 (dd, 2H), 5.70 (s, 1H), 2.40-2.57 (m, 2H), 1.88-2.18 (m, 6H).

РХМС (КТ): 2,77 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 337,1 (МН+).

Приклад 11

N-[4-(1-диметилкарбамоїлциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували за процедурою Прикладу 8 з 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти (10,0 мг; 0,03 мМ), отриманої, як у 7(В), HOBt (6,0 мг; 0,04 мМ), EDC (8,0 мг; 0,04 мМ), TEA (10 мкл; 0,05 мМ) та диметиламіну (2М розчин у THF; 5 мл; 10,0 мМ). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (5,0 мг, 46 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.65 (br. s., 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.21-7.26 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.79 (s, 6H), 2.42-2.53 (m, 2H), 1.98-2.09 (m, 2H), 1.72-1.82 (m, 4H).

РХМС (КТ): 2,74 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 397,2 (МН+).

Приклад 12

3,4-диметокси-N-{4-[1-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-циклопентил]-феніл}-бензамід

12(А) N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували за процедурою Прикладу 1(С) з 1-(4-амінофеніл)-циклопропанкарбонітрилу (150 мг; 0,81 мМ), отриманого, як у 3(В), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (162 мг; 0,81 мМ) і триетиламін (134 мкл; 0,99 мМ) у сухому DCM (5 мл). В результаті кристалізації з MeOH отримували сполуку заголовку у вигляді білуватої твердої речовини (164 мг, 58 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.78 (br. s., 1H), 7.66 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.49 (br. s., 2H), 2.03 (br. s., 6H).

РХМС (КТ): 5,11 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 351,33 (МН+).

12(В) 3,4-диметокси-N-{4-[1-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-циклопентил]-феніл}-бензамід

До розчину N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,29 мМ), синтезованого, як у 12(А), в EtOH (5 мл) додавали гідроксиламін (50 % розчин у воді; 100 мкл; 1,14 мМ), і реакційну суміш дефлегмували протягом 24 годин. Розчинник випаровували, і отриману в результаті білу тверду речовину висушували у вакуумі протягом ночі. Потім розчиняли в діоксані (10 мл) і додавали HOBt (50 мг; 0,37 мМ), EDC (71 мг; 0,37 мМ), TEA (80 мкл; 0,58 мМ) і безводну оцтову кислоту (16 мкл; 0,29 мМ). Отриманий розчин перемішували при КТ 16 годин і потім нагрівали для дефлегмації ще 8 годин. Розчинник видаляли під зниженим тиском; залишок розчиняли в DCM і промивали 2М K_2CO_3 та водою. Фазу DCM висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. В результаті очищення препаративною ВЕРХ (Метод Q) отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (30 мг, 26 % вихід).

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.71 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.37 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.72-2.76 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.13-2.22 (m, 2H), 1.70-1.86 (m, 4H).

РХМС (КТ): 4,16 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 408,2 (МН+).

Приклад 13

N-{4-[1-(ацетиламінометил)-циклопентил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід

13(А) N-[4-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

До розчину N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (500 мг; 1,42 мМ), синтезованому, як у 12(А), в етанолі (40 мл) з кількома краплями 37 % HCl додавали 10 % Pd/C (100 мг), і отриману суспензію гудрували при тиску 3,3 бар при КТ протягом 36 годин. Каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували під зниженим тиском. Неочищений продукт розчиняли у DCM і завантажували на іонообмінну (SCX) касету. Вихідний матеріал, що не прореагував, вилучали елююванням за допомогою DCM/MeOH (1/1) (100 мг), і потім сполуку заголовку виділяли елююванням за допомогою MeOH/ NH_4OH (9/1). N-{4-[1-(ацетиламінометил)-циклопентил]-феніл}-3,4-диметокси-бензамід отримували у вигляді жовтуватої твердої речовини (187 мг; 37 % вихід).

РХМС (КТ): 1,59 хв (Метод Е); МС (ES+) m/z: 355,1 (МН+).

13(B) N-[4-[1-(ацетиламінометил)-циклопентил]-феніл]-3,4-диметоксибензамід

До розчину N-[4-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (26,0 мг; 0,07 мМ), синтезованому, як описано у 13(A), і TEA (12,0 мкл; 0,09 мМ) у DCM (5 мл) при 0 °C в азоті додавали ацетилхлорид (6,0 мкл; 0,08 мМ). Охолоджувальну ванну забирали, і розчин перемішували при КТ 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали послідовно насиченим K₂CO₃, 10 % HCl і розсолем. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану. Залишок очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1-2/8)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (20,0 мг; 72 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.77 (br. s., 1H), 7.61 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.29-7.36 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 5.09 (br. s., 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 1.90 (s, 3H), 1.68-1.99 (m, 8H).

РХМС (КТ): 3,27 хв (Метод L); МС (ES+) m/z: 397,1 (МН+).

Приклад 14

N-[3-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

14(A) 1-(3-нітрофеніл)-циклопентанкарбонітрил

Синтезували за процедурою Прикладу 3(A) з (3-нітрофеніл)-ацетонітрилу (4,00 г; 24,7 мМ), використовуючи 1,4-дибромбутан (2,95 мл; 24,7 мМ), NaNH (60 % дисперсію у мінеральному маслі; 1,97 г; 49,3 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1-8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини (3,54 г; 66 % вихід).

РХМС (КТ): 1,59 хв (Метод E); МС (ES+) m/z: 355,1 (МН+).

14(B) 1-(3-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрил

Синтезували за процедурою Прикладу 1(B) з 1-(3-нітрофеніл)-цикло-пентанкарбонітрилу (2,60 г; 12,1 мМ), синтезованого, як у 14(A), використовуючи 10 % Pd/C (286 мг) у MeOH (50 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (2,30 г, 97 % вихід).

РХМС (КТ): 0,9 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 187,1 (МН+).

14(C) N-[3-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували за процедурою Прикладу 1(C) з 1-(3-амінофеніл)-цикло-пентанкарбонітрилу (350 мг; 1,88 мМ), синтезованого, як у 14(B), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (377 мг; 1,88 мМ) і триетиламін (313 мкл; 2,26 мМ). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (290 мг; 44 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.85 (s, 1H), 7.80 (t, 1H), 7.57-7.63 (m, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.42-2.57 (m, 2H), 1.90-2.23 (m, 6H).

РХМС (КТ): 2,97 хв (Метод H); МС (ES+) m/z: 351,1 (МН+).

ТП: 59-61 °C.

Приклад 15

N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-4-ізопропокси-3-метоксибензамід

N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-4-гідрокси-3-метоксибензамід (64,0 мг; 0,19 мМ), синтезований, як у Прикладі 9, та K₂CO₃ (26,0 мг; 0,19 мМ) розчиняли в сухому DMF в атмосфері азоту. Додавали 2-йодпропан (18 мкл; 0,19 мМ), і реакційну суміш перемішували при КТ 16 годин. Після цього знову додавали K₂CO₃ (13 мг; 0,08 мМ) і 2-йодпропан (9 мкл; 0,08 мМ), і реакційну суміш перемішували ще 24 години при КТ. Потім у вакуумі видаляли розчинник, залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали 1N NaOH. Органічну фазу відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-6/4)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (18,0 мг; 25 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.76 (br. s., 1H), 7.65 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.43-7.49 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 4.59-4.72 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 2.41-2.57 (m, 2H), 1.87-2.18 (m, 6H), 1.43 (d, 6H).

РХМС (КТ): 3,25 хв (Метод H); МС (ES+) m/z: 379,3 (МН+).

Приклад 16

Складний метиловий ефір {1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентил}-карбамінової кислоти

16(A) Складний метиловий ефір [1-(4-нітрофеніл)-циклопентил]-карбамінової кислоти

Na (16,5 мг; 0,72 мМ) розчиняли у MeOH (5 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. До цього розчину додавали розчин аміду 1-(4-нітрофеніл)-циклопентанкарбонової кислоти (84,0 мг;

0,36 мМ), синтезований, як у 5(А), в MeOH (5 мл). Потім додавали бром (37 мкл; 0,72 мМ) і отриману реакційну суміш нагрівали при 50 °С 10 хвилин. Реакційну суміш охолоджували і додавали воду (10 мл). Осад збирали фільтруванням з відсмоктуванням, промивали холодною водою, висушували у вакуумі при 50 °С 16 годин і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (54 мг; 57 % вихід).

РХМС (КТ): 1,42 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 265,21 (МН+).

16(В) Складний метиловий ефір [1-(4-амінофеніл)-циклопентил]-карбаїнової кислоти

Синтезували за процедурою Прикладу 1(В) зі складного метилового ефіру [1-(4-нітрофеніл)-циклопентил]-карбаїнової кислоти (54,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як у 16(А), використовуючи 10 % Pd/C (5 мг) у MeOH (10 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (48 г, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 2,92 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 235,12 (МН+).

16(С) Складний метиловий ефір {1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентил}-карбаїнової кислоти

Синтезували за процедурою Прикладу 1(С) зі складного метилового ефіру [1-(4-амінофеніл)-циклопентил]-карбаїнової кислоти (48 мг; 0,2 мМ), синтезованого, як у 16(В), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (41 мг; 0,2 мМ) і триетиламін (28 мкл; 0,2 мМ).

Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (61 мг; 74 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.73 (br. s., 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.39 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 5.02 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.20-2.46 (m, 2H), 1.98-2.18 (m, 2H), 1.74-1.95 (m, 4H).

РХМС (КТ): 2,69 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 399,3 (МН+).

Приклад 17

4-метил-3,4-дигідро-2Н-бензо[1,4]оксазин-7-карбоної кислоти [4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-амід

Розчин 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (70,0 мг; 0,38 мМ), синтезованого, як в 3(В), НОВt (76,0 мг; 0,56 мМ), TEA (130 мкл; 0,94 мМ) та 4-метил-3,4-дигідро-2Н-1,4-бензоксазин-7-карбоної кислоти (80 мг; 0,41 мМ) в DCM (10 мл) перемішували при КТ 72 години. Після цього реакційну суміш розбавляли DCM, промивали 5 % NaHCO₃ і потім водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Залишок очищали препаративною хроматографією (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді темного масла (15,0 мг; 11 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.66 (br. s., 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.36-7.44 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 6.65 (d, 1H), 4.25-4.30 (m, 2H), 3.32-3.42 (m, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.36-2.48 (m, 2H), 1.82-2.15 (m, 6H).

РХМС (КТ): 3,09 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 362,2 (МН+).

Приклад 18

3,4-диметокси-N-(4-[1-(морфолін-4-карюоніл)-циклопентил]-феніл)-бензамід

Синтезували за процедурою Прикладу 8 з 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбоної кислоти (60,0 мг; 0,16 мМ), синтезованої, як у 7(В), НОВt (33,0 мг; 0,24 мМ), EDC (47,0 мг; 0,24 мМ), TEA (50 мкл; 0,35 мМ) та морфоліну (14 мкл; 0,16 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (98/2-8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (40,0 мг; 57 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.76 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.18-7.28 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.73 (br.s., 8H), 2.35-2.55 (m, 2H), 1.92-2.10 (m, 2H), 1.66-1.88 (m, 4H).

РХМС (КТ): 2,59 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 439,3 (МН+).

Приклад 19

Бензо[1,3]діоксол-5-карбоної кислоти [4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-амід

До суспензії PS-трифенілфосфінової смоли (Argonaut Technologies™; 358 мг; 0,86 мМ; заповнення: 1,0-1,8 мМ/г) у DCM (20 мл) додавали 1,3-бензодіоксол-5-карбонову кислоту (78,0 мг; 0,47 мМ), тетрахлорид вуглецю (82 мкл; 0,86 мМ) і потім 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрил (80,0 мг; 0,43 мМ), синтезований, як у 3(В). Реакційну суміш струшували при КТ 16 годин, після цього смолу відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (61,0 мг; 43 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.69-7.74 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 2H), 7.45-7.50 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.39 (d, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.08 (s, 2H), 2.39-2.57 (m, 2H), 1.86-2.17 (m, 6H).

РХМС (КТ): 2,54 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 335,3 (МН+).

Приклад 20

N-[4-(1-ціаноциклогексил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

20(A) 1-(4-нітрофеніл)-циклогексанкарбонітрил

Синтезували за процедурою Прикладу 3(A) з (4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (1,00 г; 6,17 мМ), використовуючи 1,5-дибромпентан (0,83 мл; 6,17 мМ), NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 0,31 г; 13,6 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією на колонках [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (0,51 г; 36 % вихід). У такому вигляді цю сполуку застосовували на наступному етапі.

20(B) 1-(4-амінофеніл)-циклогексанкарбонітрил

Синтезували за процедурою Прикладу 1(B) з 1-(4-нітрофеніл)-циклогексанкарбонітрилу (510 мг; 2,22 мМ), синтезованого, як у 20(A), використовуючи 10 % Pd/C (50 мг) в MeOH (40 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку, яку потім застосовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 3,1 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 201,07 (МН+).

20(C) N-[4-(1-ціаноциклогексил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували за процедурою Прикладу 1(C) з 1-(4-амінофеніл)-циклогексанкарбонітрилу (444 мг; 2,22 мМ), синтезованого, як у 20(B), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (445 мг; 2,22 мМ) і триетиламін (370 мкл; 2,66 мМ) в сухому DCM (15 мл). Очищення гомогенізацією за допомогою MeOH давало в результаті сполуку заголовку у вигляді білого порошку (130 мг; 16 % за три етапи).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.83 (s, 1H), 7.61-7.72 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 3H), 7.41 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 3H), 2.08-2.25 (m, 2H), 1.64-1.96 (m, 7H), 1.16-1.39 (m, 1H).

РХМС (КТ): 3,08 хв (Метод Н); МС (ES+) m/z: 365,3 (МН+).

Приклад 21

N-[4-(1-карбамоїл-1-метилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

До розчину N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (93,0 мг; 0,29 мМ), синтезованому, як у Прикладі 1(C), в EtOH (3 мл) додавали 35 % пероксид водню (2,2 мл) і насичений K₂CO₃ (1 мл). Отриманий розчин перемішували при КТ протягом 1 години і потім нагрівали при 60 °С мікрохвильовим випромінюванням протягом 2 годин. Розчинник випаровували у вакуумі, залишок розчиняли в DCM (100 мл) і промивали водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Кристалізація отриманого залишку з DCM давала в результаті сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (47 мг; 47 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.16 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.40 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 5.24 (br.s., 2H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.59 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,03 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 343,3 (МН+).

ТП: 193-195 °С.

Приклад 22

Бутилхлорформат (10 мкл; 0,09 мМ) додавали до розчину 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти (30,0 мг; 0,08 мМ), синтезованої, як у Прикладі 7(B), та N-метилморфоліну (8 мкл; 0,08 мМ) в 1,2-диметоксиметані (5 мл) при 0 °С. Після перемішування при тій самій температурі протягом 20 хвилин осад вилучали фільтруванням з відсмоктуванням. До фільтрату додавали розчин боргідриду натрію (6,0 мг; 0,16 мМ) в EtOH/H₂O (0,5 мл/0,5 мл) і продовжували перемішувати 2 години при КТ. Розчинник видаляли роторним випарником; залишок абсорбували за допомогою EtOAc і промивали послідовно 1N NaOH (двічі), 2M K₂CO₃ (двічі), водою і нарешті розсоллом. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод S) і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (7,0 мг; 25 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.73 (s, 1H), 7.56-7.64 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.31-7.37 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 3.50 (d, 1H), 1.84-2.08 (m, 4H), 1.67-1.82 (m, 4H).

РХМС (КТ): 2,62 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 356,2 (МН+).

ТП: 182-184 °С.

Приклад 23

N-(4-{1-[(2,2-диметилпропіонаміно)-метил]-циклопентил}-феніл)-3,4-диметоксибензамід

Суміш 2,2-диметилпропіонової кислоти (90,0 мг; 0,25 мМ), HOBt (43,0 мг; 0,32 мМ), EDC (49,0 мг; 0,25 мМ) і N-метилморфоліну (47 мкл; 0,42 мМ) в DMF перемішували при КТ 10 хвилин.

Потім додавали N-[4-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (90,0 мг; 0,25 мМ), синтезований, як у 13(A) і продовжували перемішування ще 16 годин. Розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM, промивали послідовно 2М K_2CO_3 , 1N HCl і розсоллом. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод S) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (54,0 мг; 58 % вихід).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.30 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.30 (br.s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.39 (d, 2H), 1.67-1.99 (m, 8H), 1.10 (s, 9H).

РХМС (КТ): 3,01 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 439,4 (MH+).

ТП: 165-167 °C.

Приклад 24

3,4-диметокси-N-[4-(1-уреїдометилциклопентил)-феніл]-бензамід

До розчину N-[4-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (40,0 мг; 0,12 мМ), синтезованому, як описано у 13(A), в сухому THF (3 мл) в атмосфері азоту додавали триметилсилілізоціанат (18 мкл; 0,14 мМ). Після перемішування при КТ 36 годин розчинник видаляли у вакуумі; залишок розчиняли у насиченому $NaHCO_3$, і розчин перемішували при КТ 30 хвилин. Водний розчин екстрагували за допомогою DCM, який збирали, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Залишок гомогенізували ацетонітрилом, а сполуку заголовку збирали фільтруванням у вигляді білої твердої речовини (16,0 мг; 36 % вихід).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.42 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.67 (br.s., 1H), 4.49 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.30 (d, 2H), 1.62-1.95 (m, 8H).

РХМС (КТ): 2,36 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 398,4 (MH+).

Приклад 25

N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3-ізопропокси-4-метоксибензамід

N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3-ізопропокси-4-метоксибензамід синтезували за процедурою Прикладу 15 з N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3-гідрокси-4-метоксибензаміду (100 мг; 0,30 мМ), синтезованого, як у Прикладі 10, використовуючи K_2CO_3 (82,0 мг; 0,60 мМ) і 2-йодпропан (29 мкл; 0,30 мМ). Сполуку заголовку отримували у вигляді білої аморфної твердої речовини (23 мг; 20 % вихід).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 10.10 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.63 (dd, 0 H), 7.54 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.09 (d, 1H), 4.56-4.69 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.33-2.46 (m, 2H), 1.98-2.17 (m, 2H), 1.80-1.98 (m, 4H), 1.29 (d, 6H).

РХМС (КТ): 3,22 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 379,3 (MH+).

Приклад 26

N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

26(A) N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

До розчину N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (2,27 г; 7,00 мМ), синтезованому, як у 1(C), в етанолі (90 мл), додавали 10 % Pd/C (455 мг) і отриману суспензію гудрували при тиску 3,3 бар при КТ протягом 15 годин. Каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в DCM і завантажували на іонообмінну (SCX) касету. Вихідний матеріал, що не прореагував, вилучали елююванням за допомогою DCM/MeOH (1/1) (1,05 г), і потім сполуку заголовку виділяли елююванням за допомогою MeOH/ NH_4OH (9/1). N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід отримували у вигляді жовтуватої твердої речовини (1,20 г; 53 % вихід).

РХМС (КТ): 0,97 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 355,1 (MH+).

26(B) N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Триетиламін (48,0 мкл; 0,27 мМ) додавали до розчину N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (75,0 мг; 0,23 мМ), синтезованому, як у 26(A), в сухому DCM (4 мл) при 0 °C. Через 5 хвилин краплями додавали розчин ацетилхлориду (20 мкл; 0,27 мМ) в сухому DCM (2 мл) і отриману суміш перемішували при КТ 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали насиченим $NaHCO_3$, а потім 2N HCl. Органічний шар висушували (Na_2SO_4), фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали кристалізацією з DCM і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (43,0 мг; 51 % вихід).

1H NMR (300 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 9.99 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.25 (d, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,22 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 371,4 (MH+).

ТП: 195-197 °C.

Приклад 27

N-[4-(1-ацетиламіно-1-метилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

27(A) N-(1-метил-1-фенілетил)-ацетамід

Суміш 1-метил-1-фенілетиламіну (100 мг; 0,74 мМ), безводної оцтової кислоти (42 мкл; 0,74 мМ), HOBt (150 мг; 1,11 мМ), EDC (210 мг; 1,11 мМ) і TEA (230 мкл; 1,63 мМ) в DCM (15 мл) перемішували при КТ 72 години. Реакційну суміш послідовно промивали водою, 2М K₂CO₃, 1N HCl та розсолем. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували до сухого стану і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (130 мг), яку потім використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

27(B) N-[1-метил-1-(4-нітрофеніл)-етил]-ацетамід

Розчин KNO₃ (750 мг; 7,40 мМ) в концентрованій H₂SO₄ (4,5 мл) додавали краплями до розчину N-(1-метил-1-фенілетил)-ацетаміду (131 мг; 0,74 мМ), синтезованому, як у 27(A), в концентрованій H₂SO₄ (4 мл) при -7 °C (охолоджувальна баня лід-NaCl) в атмосфері азоту. Температуру утримували нижче -5 °C під час додання крапель і потім давали нагрітися до КТ. Після перемішування протягом 2 годин суміш виливали на лід і водну фазу, що утворювалася, екстрагували за допомогою EtOAc (двічі). Об'єднані органічні шари промивали водою, а потім розсолем, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували при зниженому тиску і отримували 150 мг сполуки заголовку у вигляді жовтого масла. Цю сполуку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

PXMC (КТ): 3,69 хв (Метод В); MC (ES+) m/z: 223,1 (MH+).

27(C) N-[1-(4-амінофеніл)-1-метилетил]-ацетамід

Синтезували за процедурою Прикладу 1(B) з N-[1-метил-1-(4-нітрофеніл)-етил]-ацетаміду (150 мг; 0,68 мМ), синтезованого, як у 27(B), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) у MeOH (15 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували 103 мг сполуки заголовку, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

27 (D) N-[4-(1-ацетиламіно-1-метилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували за процедурою Прикладу 1(B) з N-[1-(4-амінофеніл)-1-метилетил]-ацетаміду (103 мг; 0,54 мМ), синтезованого, як у 27(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (108 мг; 0,54 мМ), і триетиламін (112 мкл; 0,81 мМ) в сухому DCM (10 мл). Після 2 годин перемішування при КТ реакційну суміш промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді рожевої твердої речовини (15 мг; 6 % вихід за чотири етапи).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.75 (s, 1H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.35-7.45 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.97 (d, 6H), 1.99 (s, 3H), 1.72 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,15 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 357,4 (MH+).

Приклад 28

3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-метил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-етил]-феніл}-бензамід

Синтезували, як у Прикладі 12(B), з N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (200 мг; 0,62 мМ), синтезованого, як описано у Прикладі 1(C), використовуючи гідроксиламін (50 % розчин у воді; 210 мкл; 2,48 мМ), і потім HOBt (108 мг; 0,81 мМ), EDC (155 мг; 0,81 мМ), TEA (172 мкл; 1,24 мМ) і безводну оцтову кислоту (37 мкл; 0,62 мМ). В результаті препаративної ВЕРХ (Метод R) отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (25,0 мг; 11 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.71 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.54 (s, 3H), 1.78 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,72 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 382,4 (MH+).

Приклад 29

{1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-амід тріазол-4-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 23, з N-[4-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (85,0 мг; 0,24 мМ), отриманого, як у 13(A), використовуючи тріазол-4-карбонову кислоту (26,0 мг; 0,20 мМ), HOBt (40,0 мг; 0,30 мМ), EDC (46,0 мг; 0,24 мМ), N-метилморфолін (44 мкл; 0,40 мМ). Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод S) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (50,0 мг; 54 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.68 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.20 (br.s., 1H), 6.93 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 1.69-2.11 (m, 8H).

PXMC (КТ): 2,87 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 466,4 (MH+).

ТП: 101-104 °C.

Приклад 39

3,4-диметокси-N-(4-{1-[(2-метоксиетил)-метилкарбамоїл]-циклопентил}-феніл)-бензамід

Синтезували, як у Прикладі 8, з 1-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентанкарбонової кислоти (100 мг; 0,27 мМ), синтезованої, як у 7(B), використовуючи HOBt (44,0 мг; 0,35 мМ), EDC (72,0 мг; 0,38 мМ), TEA (76 мкл; 0,54 мМ) і (2-метоксиетил)-метиламін (47 мкл; 0,54 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-1/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого аморфного порошку (42 мг; 35 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.03 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.44 (br.s., 3H), 3.24 (s, 3H), 2.57 (br.s., 2H), 2.54-2.57 (m, 2H), 2.18-2.39 (m, 2H), 1.81-2.03 (m, 2H), 1.48-1.79 (m, 4H).

РХМС (КТ): 2,17 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 441,2 (МН+).

Приклад 43

3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-феніл-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-етил]-феніл}-бензамід

Синтезували, як у Прикладі 12(B), з N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,31 мМ), синтезованого, як в 1(C), використовуючи гідроксиламін (50 % розчин у воді; 100 мкл; 1,24 мМ), а потім HOBt (50 мг; 0,36 мМ), EDC (69,0 мг; 0,36 мМ), TEA (51 мкл; 0,73 мМ) і бензойну кислоту (34 мг; 0,28 мМ). В результаті очищення препаративною ВЕРХ (Метод Q) отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (42 мг; 39 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.06-8.16 (m, 2H), 7.45-7.64 (m, 6H), 7.33-7.45 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 1.85 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,75 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 444,1 (МН+).

Приклад 44

N-{4-[1,1-диметил-2-(2,2,2-трифторацетиламіно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід

До розчину N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (80,0 мг; 0,15 мМ), синтезованого, як у 26(A), і TEA (28 мкл; 0,20 мМ) в сухому DCM (3 мл) краплями додавали трифтороцтовий ангідрид (26 мкл; 0,18 мМ) при 0 °C. Реакційну суміш нагрівали до КТ і перемішували 16 годин, потім розбавляли DCM, промивали послідовно 2М K₂CO₃, 1N HCl та розсоллом. Органічну фазу висушували, над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод S) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (19,2 мг; 30 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.01 (s, 1H), 9.23 (br.s., 1H), 7.69 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (s, 2H), 1.27 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,26 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 425,2 (МН+).

Приклад 45

N-{4-[2-(ацетилметиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід

45(A) N-[4-(2-бензиламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (100 мг; 0,30 мМ), синтезований, як описано у 26(A), і бензальдегід (31 мкл; 0,30 мМ) розчиняли в сухому толуолі (15 мл) і нагрівали до 110 °C протягом 5 годин в інертній атмосфері та у присутності 4Å молекулярних сит. Після цього молекулярні сита видаляли фільтруванням, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в EtOH (15 мл) і обробляли боргідридом натрію (17,0 мг; 0,45 мМ). Реакційну суміш перемішували при КТ 72 години, потім швидко охолоджували водою і концентрували у вакуумі. Залишок абсорбували водою та екстрагували (двічі) за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднували, висушували (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували до сухого стану і отримували сполуку заголовку, яку потім використовували у такому вигляді на наступному етапі.

РХМС (КТ): 1,16 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 419,0 (МН+).

45(B) N-[4-[2-(бензилметиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Йодметан (18 мкл; 0,30 мМ) додавали до розчину N-[4-(2-бензиламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (95 мг; 0,30 мМ), синтезованого, як у 45(A), та NaHCO₃ (28,0 мг; 0,33 мМ) в ацетонітрилі (10 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ 5 годин і потім нагрівали до 40 °C протягом 5 годин. Після цього розчинник випаровували у вакуумі, отриманий залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали водою. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку розчиняли у DCM (30 мл) і обробляли PS-ізоціанатовою смолою (Argonaut Technologies™; 100 мг) для видалення матеріалу, що не прореагував. Смола відфільтровували і промивали спочатку DCM, а потім

Et₂O. Фільтрат концентрували у вакуумі і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (90,0 мг; 69 % вихід за два етапи).

РХМС (КТ): 1,17 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 433,0 (MH+).

45(C) N-{4-[2-(ацетилметиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензамід

5 10 % Pd/C (10 мг) додавали до розчину N-{4-[2-(бензилметиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензаміду (66,0 мг; 0,15 мМ), синтезованого, як у 45(B), та 37 % HCl (декілька крапель) у MeOH (15 мл). Суміш гудрували при тиску 2 бар при КТ 1 годину, потім каталізатор відфільтровували, і фільтрат випаровували до сухого стану. До розчину отриманого залишку в сухому DCM (3 мл) додавали послідовно TEA (63 мкл; 0,45 мМ) і ацетилхлорид (21 мкл; 0,30 мМ). Реакційну суміш перемішували при КТ 30 хвилин в інертній атмосфері, потім додавали воду і фази відокремлювали. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували за допомогою роторного випарника. Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, EtOAc/MeOH (98/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (36,0 мг; 63 % вихід).

15 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 373 K) δ(ppm): 9.63 (br.s., 1H), 7.68 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.56-7.58 (m, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.51 (s, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.88 (br.s., 1H), 1.33 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,93 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 385,2 (MH+).

Приклад 48

20 N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензамід

48(A) Складний метиловий ефір 3-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензойної кислоти

До розчину метилванілату (182 мг; 1,00 мМ) в THF (10 мл) додавали 4-піридинметанол (141 мг; 1,30 мМ) і трифенілфосфін (341 мг; 1,30 мМ). Після охолодження розчину до 0 °C краплями додавали діетилазодикарбоксилат (205 мкл; 1,30 мМ). Потім охолоджувальну ванну видаляли, реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували 1 годину. Розчинник видаляли у вакуумі. Неочищену суміш частково очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) - MeOH/NH₄OH (9/1)]. Отриману сполуку додатково очищали хроматографією на колонках [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-6/4)] і отримували сполуку заголовку (220 мг, 80 % вихід).

30 РХМС (КТ): 0,89 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 274,0 (MH+).

48(B) 3-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензойна кислота

Розчин складного метилового ефіру 3-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензойної кислоти (220 мг; 0,80 мМ), синтезованого, як у 48(A), та КОН (79,0 мг; 1,47 мМ) у MeOH (15 мл) нагрівали до дефлегмації протягом 36 годин. Потім розчин обробляли великим надлишком Et₂O*HCl (насичений розчин), випаровували до сухого стану роторним випарником і отримували сполуку заголовку, яку потім використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

35 РХМС (КТ): 0,7 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 259,9 (MH+).

48(C) N-[4-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензамід

40 Синтезували за процедурою Прикладу 17 з 3-метокси-4-(піридин-4-ілметокси)-бензойної кислоти (207 мг; 0,80 мМ), синтезованої, як у 48(B), та 1-(4-амінофеніл)-циклопентанкарбонітрилу (149 мг; 0,80 мМ), синтезованого, як в 3(B), використовуючи HOBT (140 мг; 1,04 мМ), EDC (199 мг; 1,04 мМ) і TEA (359 мкл; 2,56 мМ) в DCM (5 мл). Залишок очищали кристалізацією з MeOH і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (100 мг; 29 % вихід).

45 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.85 (s, 1H), 8.57 (d, 2H), 7.68 (d, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 5H), 6.83 (d, 1H), 5.19 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.31-2.50 (m, 2H), 1.77-2.07 (m, 6H).

РХМС (КТ): 1,94 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 428,1 (MH+).

Приклад 50

3,4-диметокси-N-[4-[2-(2-метоксибензоїламіно)-1,1-диметилетил]-феніл]-бензамід

50 Суміш 2-метоксибензойної кислоти (32,0 мг; 0,22 мМ), HOBT (37,0 мг; 0,29 мМ), EDC (53,0 мг; 0,29 мМ) і TEA (66 мкл; 0,47 мМ) в DCM (5 мл) перемішували при КТ 10 хвилин. Потім додавали N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (70,0 мг; 0,21 мМ), синтезований, як у 26(A), і перемішували ще 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM, промивали послідовно 2M K₂CO₃, 1N HCl та розсоллом. Органічну фазу висушували, над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали частково гомогенізацією за допомогою Et₂O/iPr₂O (1/1). Отриману сполуку знову очищали препаративною ВЕРХ (Метод S) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (35,0 мг; 35 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.18 (dd, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.60-7.69 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.43-7.48 (m, 2H), 7.36-7.45 (m, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.84-6.90 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.73 (d, 2H), 3.68 (s, 3H), 1.42 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,29 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 463,2 (МН+).

5 Приклад 52

Складний метиловий ефір {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-карбамінової кислоти

До розчину N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,30 мМ), синтезованого, як описано у 26(A), і TEA (60 мкл; 0,42 мМ) в DCM (10 мл) додавали метилхлороформу (28 мкл; 0,36 мМ) і отриману реакційну суміш перемішували при КТ 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали 1N HCl. Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-1/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білуватої твердої речовини (103 мг, 88 % вихід).

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.50 (s, 1H), 7.57-7.68 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.89 (d, 1H), 4.50 (br.s., 1H), 3.93 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.33 (d, 2H), 1.29 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,02 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 387,2 (МН+).

ТП: 67-69 °C.

20 Приклад 53

3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-феноксиметил-[1,2,4]оксадіазол-3-іл)-етил]-феніл}-бензамід

Синтезували, як у Прикладі 12(B), з N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,31 мМ), синтезованого, як у Прикладі 1(C), використовуючи гідроксиамін (50 % розчин у воді; 100 мкл; 1,24 мМ) і потім HOBt (50 мг; 0,36 мМ), EDC (69,0 мг; 0,36 мМ) і TEA (51 мкл; 0,73 мМ) і феноксиоцтову кислоту (42 мг; 0,28 мМ). В результаті очищення препаративною хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-1/1)] отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-помаранчевої твердої речовини (31 мг, 23 % вихід).

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.70 (s, 1H), 7.54-7.63 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 2H), 7.28-7.32 (m, 2H), 6.88-7.08 (m, 4H), 5.23 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.81 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,64 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 474,2 (МН+).

ТП: 165-167 °C.

Приклад 54

35 N-{4-[1-(ацетиламінометил)-циклопропіл]-феніл}-3,4-диметоксибензамід

54(A) C-[1-(4-нітрофеніл)-циклопропіл]-метиламін

До розчину 1-(4-нітрофеніл)-циклопропанкарбонітрилу (180 мг; 0,96 мМ), синтезованого, як у 2(A), в сухому THF (10 мл) краплями додавали комплекс гідрид бору-THF (1M розчин у THF; 4,78 мл) протягом 15 хвилин, перемішуючи в атмосфері азоту. Отриманий розчин дефлегмували протягом 1 години, охолоджували при КТ і швидко охолоджували, додаючи краплями метанол. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою THF (10 мл). Додавали декілька крапель 50 % NaOH і реакційну суміш нагрівали до 50 °C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, залишок розчиняли у DCM і промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку частково очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) - MeOH/NH₄OH (9/1)] і використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 2,3 хв (Метод A); МС (ES+) m/z: 193,08 (МН+).

54(B) N-[1-(4-нітрофеніл)циклопропілметил]-ацетамід

До розчину C-[1-(4-нітрофеніл)-циклопропіл]-метиламіну (184 мг; 0,96 мМ), синтезованого, як у 54(A) і TEA (161 мкл; 1,19 мМ) в DCM (10 мл) краплями додавали ацетилхлорид (74 мкл; 1,05 мМ), перемішуючи при 0 °C в атмосфері азоту. Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували ще 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM, промивали водою, 1N HCl і розсоллом. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку гомогенізували за допомогою MeOH, фільтрували, висушували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого порошку (183 мг, 81 % вихід за два етапи).

РХМС (КТ): 1,14 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 235,0 (МН+).

54(C) N-[1-(4-амінофеніл)циклопропілметил]-ацетамід

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з N-[1-(4-нітрофеніл)-циклопропілметил]-ацетаміду (183 мг; 0,78 мМ), синтезованого, як у 54(C), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) у MeOH (10 мл).

Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (134 мг, 84 % вихід).

РХМС (КТ): 0,56 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 205,1 (МН+).

54(D) N-[4-[1-(ацетиламінометил)-циклопропіл]-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з N-[1-(4-амінофеніл)-циклопропілметил]-ацетаміду (134 мг; 0,65 мМ), синтезованого, як у 54(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (144 мг; 0,72 мМ) і триетиламін (110 мкл; 0,78 мМ) в сухому DCM (10 мл). Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (28 мг, 11 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.73 (s, 1H), 7.54-7.62 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.28-7.36 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.44 (br.s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.45 (d, 2H), 1.94 (s, 3H), 0.87-0.93 (m, 4H).

РХМС (КТ): 1,71 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 369,1 (МН+).

ТП: 204-206 °C.

Приклад 60

N-[4-[1,1-диметил-2-(2-оксо-оксазолідин-3-іл)-етил]-феніл]-3,4-диметоксибензамід

До розчину N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (188 мг; 0,57 мМ), синтезованого, як у 26(A), і TEA (153 мкл; 1,14 мМ) в DCM (5 мл) додавали 2-хлоретилхлорформат (88 мкл; 0,85 мМ) і отриману реакційну суміш перемішували при КТ в атмосфері азоту 24 години. Реакційну суміш швидко охолоджували водою, фази розділяли і водну фазу екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Залишок суспендували в DMF (200 мл) і додавали каталітичну кількість йодиду калію, а потім NaN (60 % дисперсія в мінеральному маслі; 34 мг; 0,85 мМ). Отриману суміш нагрівали при 70 °C 2 години, потім додавали воду і розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (97/3)]. Отриману сполуку додатково очищали препаративною ВЕРХ (Метод T) і отримували сполуку заголовку у вигляді білуватої твердої речовини (75 мг, 33 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.79 (s, 1H), 7.56-7.69 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.35-7.46 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 4.04-4.12 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.43 (s, 2H), 2.86-2.93 (m, 2H), 1.41 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,95 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 399,18 (МН+).

ТП: 190-191 °C.

Приклад 75

N-[4-(ціанодиметилметил)-2-метоксифеніл]-3,4-диметоксибензамід

75(A) (3-метокси-4-нітрофеніл)-ацетонітрил
2-метокси-4-метил-1-нітробензол (0,50 г; 2,99 мМ) розчиняли в трет-бутоксидиметиламіно-метані (1,25 мл; 5,74 мМ), і суміш нагрівали при 100 °C 4 години. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і отримували темно-коричнєве масло, яке абсорбували водою (20 мл), і обробляли гідроксиламін-О-сульфоною кислотою (1,01 г; 8,97 мМ) при КТ протягом 2 годин. Осад відфільтровували, промивали холодною водою, висушували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (0,17 г, 30 % вихід).

РХМС (КТ): 3,44 хв (Метод B).

75(B) 2-(3-метокси-4-нітрофеніл)-2-метил-пропіонітрил

До розчину (3-метокси-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (175 мг; 0,91 мМ), синтезованого, як у 75(A), та тетрабутиламонію броміду (0,50 г; 0,15 мМ) у толуолі (4 мл) додавали розчин NaOH (0,36 мг; 9,11 мМ) у воді (4 мл), потім безпосередньо йодметан (285 мкл; 4,56 мМ). Отриману реакційну суміш інтенсивно перемішували при КТ 4 години, потім розбавляли EtOAc, промивали послідовно 5 % NaHCO₃, 1N соляною кислотою і розсоллом. Органічну фазу збирали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. В результаті флеш-хроматографії [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2)] отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (145 мг, 72 % вихід).

РХМС (КТ): 4,96 хв (Метод B); МС (ES+) m/z: 221,05 (МН+).

75(C) 2-(4-аміно-3-метоксифеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-(3-метокси-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (145 мг; 0,66 мМ), синтезованого, як у 75(B), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) у MeOH (20 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (114 мг, 90 % вихід).

РХМС (КТ): 2,47 хв (Метод B); МС (ES+) m/z: 191,09 (МН+).

75 (D) N-[4-(ціанодиметилметил)-2-метоксифеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(С), з 2-(4-аміно-3-метоксифеніл)-2-метилпропіонітрилу (114 мг; 0,60 мМ), синтезованого, як у 75(С), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (120 мг; 0,60 мМ) і триетиламін (250 мкл; 1,80 мМ) в сухому DCM (5 мл). В результаті кристалізації з суміші простий ізопропіловий ефір/DCM (1/1) отримували сполуку заголовку у вигляді білої

твердої речовини (199 мг, 93 % вихід).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.52 (d, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.00-7.14 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,26 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 355,12 (МН+).

ТП: 110-112 °С.

Приклад 77

N-[4-(1-ціано-1-етилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

77(А) 2-етил-2-(4-нітрофеніл)-бутиронітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(В), з (4-нітрофеніл_ацетонітрилу (1,00 г; 6,17 мМ), використовуючи тетрабутиламонію бромід (0,34 г; 1,06 мМ), 50 % NaOH (2,47 мл; 61,73 мМ) і йодетан (2,00 мл; 24,7 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (97/3-9/1)] та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (0,07 г, 6 % вихід).

РХМС (КТ): 1,12 хв (Метод D).

77(В) 2-(4-амінофеніл)-2-етилбутиронітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(В), з 2-етил-2-(4-нітрофеніл)-бутиронітрилу (75,0 мг; 0,34 мМ), синтезованого, як у 77(А), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) у MeOH (5 мл). Каталізатор відфільтровували і фільтрат випаровували у вакуумі. Неочищену суміш очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) - MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (45,0 мг, 70 % вихід).

РХМС (КТ): 0,96 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 188,1 (МН+).

77(С) N-[4-(1-ціано-1-етилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(С), з 2-(4-амінофеніл)-2-етилбутиронітрилу (45,0 мг; 0,24 мМ), синтезованого, як у 77(В), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (48,0 мг; 0,24 мМ) і триетиламін (40 мкл; 0,28 мМ) в сухому DCM (3 мл). Неочищену сполуку очищали спочатку хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (9/1-7/3)], а потім - препаративною ВЕРХ (Метод S) і отримували сполуку заголовку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини (8,6 мг, 11 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.78 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.37-7.43 (m, 3H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.86-2.13 (m, 4H), 0.94 (t, 6H).

РХМС (КТ): 2,40 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 353,21 (МН+).

Приклад 78

3,4-диметокси-N-[4-[1-метил-1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-етил]-феніл]-бензамід

78(А) 2-(4-нітрофеніл)-ізобутирамід

2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіонітрил (500 мг; 2,63 мМ), синтезований, як описано в 1(А), суспендували в суміші 35 % пероксиду водню (6 мл), насич. K₂CO₃ (3 мл) та EtOH (3 мл). Після перемішування при КТ протягом 16 годин леткі речовини випаровували у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали водою. Органічну фазу відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (538 мг, 98 % вихід).

РХМС (КТ): 1,05 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 209,0 (МН+).

78 (В) 2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіонова кислота

До розчину 2-(4-нітрофеніл)-ізобутирамід (538 мг; 2,59 мМ), синтезованого, як у 78(А), у THF (25 мл) додавали 37 % HCl (5 мл) і отриману реакційну суміш дефлегмували протягом 20 годин. Потім розчин концентрували у вакуумі, і залишок ділили на порції між DCM та водою. Органічний шар висушували (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (512 мг, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 3,1 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 210,00 (МН+).

78(С) N'-[2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіоніл]-гідразид оцтової кислоти

До розчину 2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіонової кислоти (200 мг; 0,96 мМ), синтезованої, як описано у 78 (В), в DCM (10 мл) та у присутності кількох крапель DMF, додавали оксалілхлорид (361 мкл; 2,87 мМ) при 0 °С в атмосфері азоту. Після перемішування при КТ протягом 3 годин розчинник випаровували у вакуумі. Отриманий ацилхлорид абсорбували сухим DCM (5 мл) і краплями додавали до холодного розчину ацетилгідразину (77,9 мг; 1,05 мМ) в DCM (5 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ 16 годин, потім її розбавляли DCM, промивали 1N NaOH і

нарешті водою. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували до сухого стану і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (223 мг, 88 % вихід).

PXMC (КТ): 2,5 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 266,07 (МН+).

78(D) 2-метил-5-[1-метил-1-(4-нітрофеніл)-етил]-[1,3,4]оксадіазол

Оксихлорид фосфору (86 мкл; 0,92 мМ) додавали краплями до розчину N'-[2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіоніл]-гідразиду оцтової кислоти (223 мг; 0,84 мМ) в ацетонітрилі (10 мл), і отриману реакційну суміш нагрівали при дефлегмуванні протягом 2 годин. Після цього реакційну суміш концентрували у вакуумі, швидко охолоджували водою, і рН регулювали приблизно до 7 додаванням NaHCO_3 . Цей водний розчин екстрагували двічі за допомогою DCM, і об'єднані органічні шари висушували (Na_2SO_4), фільтрували, випаровували у вакуумі та отримували камедь густого жовтого кольору. В результаті очищення хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (9/1-1/1)] отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (62 мг, 30 % вихід).

PXMC (КТ): 1,28 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 228,0 (МН+).

78(E) 4-[1-метил-1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-етил]-феніламін

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-метил-5-[1-метил-1-(4-нітрофеніл)-етил]-[1,3,4]оксадіазолу (62,0 мг; 0,25 мМ), синтезованого, як у 78(D), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) у MeOH (5 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (53,0 мг, кількісний вихід).

PXMC (КТ): 1,6 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 218,12 (МН+).

78(F) 3,4-диметокси-N-{4-[1-метил-1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-етил]-феніл}-бензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 4-[1-метил-1-(5-метил-[1,3,4]оксадіазол-2-іл)-етил]-феніламіну (53,0 мг; 0,24 мМ), синтезованого, як у 78(E), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (58,0 мг; 0,29 мМ) і триетиламін (51 мкл; 0,37 мМ) в сухому DCM (10 мл). Неочищену сполуку очищали спочатку хроматографією [SiO_2 , DCM/MeOH (8/2-1/1)], а потім - препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (9,0 мг, 10 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75 (s, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.31 (m, 2H), 6.92 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.82 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,93 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 382,08 (МН+).

Приклад 79

N-[3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

79(A) 2-метил-2-(3-нітрофеніл)-пропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(B), з (3-нітрофеніл)-ацетонітрилу (2,00 г; 12,3 мМ), використовуючи тетрабутиламонію бромід (0,79 г; 2,46 мМ), 50 % NaOH (4,92 мл; 123 мМ) та йодметан (3,05 мл; 49,4 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (95/5-8/2)] отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (1,20 г; 51 % вихід).

PXMC (КТ): 1,55 хв (Метод D).

79(B) 2-(3-амінофеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-метил-2-(3-нітрофеніл)-пропіонітрилу (900 мг; 4,74 мМ), синтезованого, як у 79(A), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) у MeOH (20 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді блідо жовтої твердої речовини (748 мг, кількісний вихід).

PXMC (КТ): 1,9 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 161,06 (МН+).

79(C) N-[3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(3-амінофеніл)-2-метилпропіонітрилу (700 мг; 4,37 мМ), синтезованого, як у 79(B), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (962 мг; 4,81 мМ) і триетиламін (736 мкл; 5,25 мМ) в сухому DCM (50 мл). Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (9/1-6/4)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (878 мг; 62 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.17 (s, 1H), 7.90-8.03 (m, 1H), 7.78 (ddd, 1H), 7.64 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.40 (t, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,2 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 325,2 (МН+).

Приклад 80

3,4-диметокси-N-[4-(2-метокси-1,1-диметилетил)-феніл]-бензамід

80(A) 2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропан-1-ол

Бутилхлорформат (124 мкл; 0,96 мМ) додавали до охолодженого (-15 °C) розчину 2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропіонової кислоти (200 мг; 0,96 мМ), синтезованої, як у 78(B), та N-

метилморфоліну (97 мкл; 0,96 мМ) в 1,2-диметоксиметані (15 мл). Реакційну суміш перемішували при тій самій температурі протягом 20 хвилин, і потім осад швидко видаляли фільтруванням з відсмоктуванням. До зібраного розчину додавали розчин боргідриду натрію (73,0 мг; 1,91 мМ) в EtOH (5 мл) і триману реакційну суміш перемішували при КТ 1 годину.

5 Розчинник видаляли при зниженому тиску; залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали (двічі) 2М K₂CO₃ і потім водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували до сухого стану та отримували сполуку заголовку у вигляді безбарвного масла (158 мг, 84 % вихід).

PXMC (КТ): 1,28 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 196,0 (MH+).

80(B) 1-(2-метокси-1,1-диметилетил)-4-нітробензол

NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 46,0 мг; 0,97 мМ) додавали порціями до перемішаного розчину 2-метил-2-(4-нітрофеніл)-пропан-1-олу (158 мг; 0,81 мМ), отриманого, як описано у 80(A), в сухому THF (15 мл) при 0 °C в атмосфері азоту. Через 30 хв додавали йодметан, суміш нагрівали до КТ і перемішували 16 годин. Потім суміш висушували у вакуумі, і залишок ділили між EtOAc і водою. Органічну фазу збирали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували до сухого стану та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (163 мг), яке потім використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

PXMC (КТ): 1,63 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 210,1 (MH+).

80(C) 4-(2-метокси-1,1-диметилетил)-феніламін

20 Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 1-(2-метокси-1,1-диметилетил)-4-нітробензолу (163 мг; 0,78 мМ), синтезованого, як у 80(B), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) у MeOH (20 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді біло жовтої твердої речовини (134 мг). Цю сполуку використовували, як на наступному етапі.

PXMC (КТ): 0,89 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 180,0 (MH+).

80(D) 3,4-диметокси-N-[4-(2-метокси-1,1-диметилетил)-феніл]-бензамід

25 Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 4-(2-метокси-1,1-диметилетил)-феніламіну (134 мг; 0,75 мМ), синтезованого, як у 80(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (179 мг; 0,90 мМ) і триетиламін (157 мкл; 1,12 мМ) в сухому DCM (10 мл). Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-6/4)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (15,3 мг; 6 % вихід за три етапи).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+TFA) δ(ppm): 9.98 (br. s., 1H), 7.65 (m, 2H), 7.61 (dd, 0H), 7.53 (d, 1H), 7.33 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.35 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.25 (s, 6H).

35 PXMC (КТ): 2,34 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 344,06 (MH+).

Приклад 84

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 4-бром-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти

40 Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,30 мМ), синтезованого, як у 26(A), використовуючи 4-бром-1-метил-1H-піразол-3-карбонову кислоту (62,0 мг; 0,30 мМ), HOBt (49,0 мг; 0,36 мМ) та EDC (87,0 мг; 0,46 мМ). Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, DCM - DCM/MeOH (98/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (103 мг; 64 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.01 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (d, 2H), 1.28 (s, 6H).

45 PXMC (КТ): 2,13 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 515.25; 517.25 (M; M+2).

ТП: 112-113 °C.

Приклад 88

50 N-[3-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

88(A) N-[3-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

55 Синтезували, як у Прикладі 26(A), з N-[3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (800 мг; 2,47 мМ), синтезованого, як у 79(C), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) і 37 % HCl (1мл). Неочищену суміш очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) - MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (774 мг; 96 % вихід).

PXMC (КТ): 1,04 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 329,1 (MH+).

88(B) N-[3-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

60 Синтезували, як у Прикладі 26(B), з N-[3-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (50,0 мг; 0,14 мМ), синтезованого, як у 88(A), використовуючи

ацетилхлорид (11 мкл; 0,15 мМ) і піридин (31 мкл; 0,15 мМ) в DCM (10 мл). Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, DCM - DCM/MeOH (98/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (31 мг; 61 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.00 (br.s., 1H), 7.74 (t, 1H), 7.66-7.73 (m, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.28 (dd, 1H), 7.08 (d, 0H), 7.09 (ddd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.25 (d, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.23 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,81 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 371.30 (МН+).

ТП: 132-134 °C.

Приклад 89

N-[2-хлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

89(A) 2-(4-аміно-3-хлорфеніл)-2-метилпропіонітрил

N-хлорсукцинімід (91,0 мг; 0,68 мМ) додавали до розчину 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрилу (100 мг; 0,62 мМ), синтезованого, як у 1(B), в ізопропанолі (3 мл). Отриманий розчин перемішували при дефлегмуванні протягом 1 години. Потім розчинник випаровували у вакуумі, і неочищений продукт ділили між EtOAc і H₂O. Шари розділяли, і органічну фазу промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM] і отримували сполуку заголовку у вигляді масла помаранчевого кольору (58,0 мг; 48 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.34 (d, 1H), 7.18 (dd, 1H), 6.78 (d, 1H), 3.73 (br.s., 2H), 1.68 (s, 6H).

РХМС (КТ): 4,63 хв (Метод B); МС (ES+) m/z: 195.05 (МН+).

89(B) N-[2-хлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Розчин 3,4-диметоксибензойної кислоти (54,0 мг; 0,30 мМ), HOBt (60,0 мг; 0,45 мМ), EDC (86,0 мг; 0,45 мМ) і TEA (125 мкл; 0,90 мМ) в DCM (5 мл) перемішували при КТ 16 годин. Потім реакційну суміш розбавляли DCM, промивали водою, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували у вакуумі для отримання активованого складного ефіру у вигляді білої твердої речовини (70 мг; 78 % вихід). Цю проміжну сполуку розчиняли в ацетонітрилі (5 мл) і додавали 2-(4-аміно-3-хлорфеніл)-2-метилпропіонітрил (58,0 мг; 0,30 мМ), синтезований, як у 89(A). Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 170 °C 7 годин. Неочищений продукт частково очищали фільтруванням крізь іонообмінну (SCX) касету [DCM/MeOH (1/1)]. Отриману сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (11,5 мг; 11 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.60 (d, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.55 (dd, 2H), 7.44 (ddd, 2H), 6.97 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,31 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 359.12 (МН+).

Приклад 90

N-[3-(1-ціаноциклопропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

90(A) 1-(3-нітрофеніл)-циклопропанкарбонітрил

Синтезували, як у Прикладі 3(A), з (3-нітрофеніл)-ацетонітрилу (0,70 г; 4,32 мМ), використовуючи 1,2-диброметан (0,37 мл; 4,32 мМ) та NaN (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 0,38 мг; 9,50 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією на колонках [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1-8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (0,51 г; 63 % вихід).

РХМС (КТ): 1,37 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 189,1 (МН+).

90(B) 1-(3-амінофеніл)-циклопропанкарбонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 1-(3-нітрофеніл)-циклопропанкарбонітрилу (200 мг; 1,06 мМ), синтезованого, як у 90(A), використовуючи 10 % Pd/C (25 мг) у MeOH (15 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку (148 мг; 88 % вихід).

РХМС (КТ): 0,77 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 159,1 (МН+).

90(C) N-[3-(1-ціаноциклопропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 1-(3-амінофеніл)-циклопропанкарбонітрилу (148 мг; 0,94 мМ), синтезованого, як у 90(B), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (225 мг; 1,12 мМ) і триетиламін (226 мкл; 1,22 мМ) в сухому DCM (50 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод R) і отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини (104 г; 34 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.81 (s, 1H), 7.64 (t, 1H), 7.57 (ddd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.36 (t, 1H), 7.11 (ddd, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.71-1.81 (m, 2H), 1.43-1.53 (m, 2H).

РХМС (КТ): 2,07 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 323,17 (МН+).

Приклад 91

{2-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід
карбонової кислоти

1-метил-1H-індазол-3-

Синтезували, як у Прикладі 26(B), з N-[3-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-
диметоксибензаміду (50,0 мг; 0,14 мМ), синтезованого, як у 88(A), використовуючи 1-метил-1H-
індазол-3-карбонілхлорид (30,0 мг; 0,15 мМ) та піридин (31 мкл; 0,15 мМ) в DCM (10 мл).
Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, DCM - DCM/MeOH (98/2)] і отримували
сполуку заголовку у вигляді білого порошку (29 мг; 44 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.04 (br.s., 1H), 8.15 (dt, 1H), 7.83 (t, 1H), 7.66-7.78 (m,
3H), 7.64 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H), 7.33 (dd, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 7.15-7.23 (m,
1H), 7.08 (d, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 1.33 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,44 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 487,31 (MH+).

Приклад 92

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-метил-4-феніл-1H-піразол-
3-карбонової кислоти

Суміш {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 4-бром-1-метил-1H-
піразол-3-карбонової кислоти (50 мг; 0,10 мМ), синтезованого, як у Прикладі 84, фенілборинової
кислоти (17,0 мг; 0,14 мМ), фториду калію (13,0 мг; 0,19 мМ) та ацетату паладію (II) (3,0 мг;
0,01 мМ) в MeOH (3 мл) нагрівали при 100 °C 2 години у мікрохвильовій печі. Розчинник
видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і двічі промивали водою.
Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену
сполуку очищали хроматографією [SiO₂, DCM - DCM/MeOH (98/2)] і отримували сполуку
заголовку у вигляді білої твердої речовини (24 мг; 48 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.01 (br.s., 1H), 7.97 (s, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H),
7.45-7.56 (m, 4H), 7.38 (m, 2H), 7.27-7.35 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85
(s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 1.28 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,38 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 513,2 (MH+).

Приклад 93

N-[4-(ціанодиметилметил)-2-метилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

93(A) (3-метил-4-нітрофеніл)-ацетонітрил

Суміш етилціаноацетату (0,72 мл; 6,71 мМ) і КОН (0,38 г; 6,71 мМ) в DMSO перемішували
при КТ 1 годину. Додавали 4-фтор-2-метил-1-нітробензол (0,80 г; 5,16 мМ) і перемішували при
тій самій температурі 16 годин. Після цього реакційну суміш підкислювали 37 % HCl, доки pH не
ставав приблизно 2, потім додавали AcOH (1, мл) і розчин дефлегмували протягом 4 годин.
Реакційну суміш ділили між водою та простим етиловим ефіром, органічну фазу
відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували до сухого стану. В
результаті очищення хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (95/5-8/2)] отримували
сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (0,27 г, 29 % вихід).

PXMC (КТ): 1,3 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 177,1 (MH+).

93(B) 2-метил-2-(3-метил-4-нітрофеніл)-пропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(B), з (3-метил-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (268 мг; 1,52 мМ),
синтезованого, як у 93(A), використовуючи тетрабутиламонію бромід (9,80 г; 0,30 мМ), NaOH
(608 мг; 15,2 мМ) і йодметан (376 мкл; 6,09 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією
[SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (95/5-8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої
твердої речовини (158 мг, 51 % вихід).

PXMC (КТ): 1,55 хв (Метод D).

93(C) 2-(4-аміно-3-метилфеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-метил-2-(3-метил-4-нітрофеніл)-пропіонітрилу (158 мг;
0,77 мМ), синтезованого, як у 93(B), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) в MeOH (20 мл).
Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку
заголовку у вигляді білої твердої речовини (131 мг, кількісний вихід).

PXMC (КТ): 175,16 хв (Метод A); MC (ES+) m/z: 175,16 (MH+).

93(D) N-[4-(ціанодиметилметил)-2-метилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(4-аміно-3-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу (131 мг;
0,75 мМ), синтезованого, як у 93(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (165 мг;
0,83 мМ) і триетиламін (126 мкл; 0,90 мМ) в сухому DCM (15 мл). Неочищений продукт очищали
препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білуватої твердої
речовини (82 мг, 33 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 9.73 (s, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.25-7.47 (m,
3H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 6H), 2.26 (s, 3H), 1.70 (s, 6H).

РХМС (КТ): 3,24 хв (Метод t12); МС (ES+) m/z: 339,26 (МН+).

Приклад 95

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

95(A) (2-метил-4-нітрофеніл)-ацетонітрил

Розчин етилціаноацетату (4,52 мл; 42,6 мМ) в сухому DCM (15 мл) додавали краплями до суспензії NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 1,70 г; 42,6 мМ) в сухому DMF (15 мл), охолоджували при 0 °C і в інертній атмосфері. Реакційній суміші давали нагрітися повільно до КТ і потім додавали 1-фтор-2-метил-4-нітробензол (2,20 г; 14,2 мМ) і перемішували ще 16 годин при тій самій температурі. Після цього розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою EtOAc і двічі промивали 2N HCl. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували роторним випарником. Неочищений продукт розчиняли в діоксані (10 мл), безводній оцтовій кислоті (5 мл) і 37 % HCl (2 мл), і отриманий розчин дефлегмували протягом ночі. Розчинник випаровували у вакуумі; залишок розчиняли в EtOAc і промивали насич. NaHCO₃ і розсоллом. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. В результаті рекристалізації з MeOH отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (1,88 мг, 75 % вихід).

РХМС (КТ): 1,29 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 177,1 (МН+).

95(B) 2-метил-2-(2-метил-4-нітрофеніл)-пропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(A), з (2-метил-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (1,88 г; 10,7 мМ), синтезованого, як у 95(A), використовуючи NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 0,86 мг; 21,4 мМ) і йодметан (1,32 мл; 21,4 мМ) в DMF (10 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією на колонках хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (95/5-8/2)] і отримували сполуку заголовку (0,95 г; 43 % вихід).

РХМС (КТ): 1,48 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 205,1 (МН+).

95(C) 2-(4-аміно-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-метил-2-(2-метил-4-нітрофеніл)-пропіонітрилу (140 мг; 0,69 мМ), синтезованого, як у 95(B), використовуючи 10 % Pd/C (14 мг) в MeOH (15 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 0,82 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 175,1 (МН+).

95(D) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Розчин 3,4-диметоксибензоїлхлориду (1,38 г; 6,86 мМ) в сухому DCM (20 мл) додавали краплями до розчину 2-(4-аміно-2-метилфеніл)-2-метилпропіонітрилу (0,80 г; 4,57 мМ), синтезованого, як у 95(C), і триетиламіну (0,95 мл; 6,86 мМ) в сухому DCM (20 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ 72 години, потім розбавляли DCM і промивали NaHCO₃. Органічний шар висушували на сульфатом натрію, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM (10 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (1 мл). Після перемішування при КТ протягом 1,5 години реакційну суміш розбавляли DCM і промивали 2M K₂CO₃. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку гомогенізували за допомогою суміші DCM/ізопропанол (1/1), отриманий білий порошок фільтрували, висушували у вакуумі та збирали сполуку заголовку (0,73 г; 47 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.05 (s, 1H), 7.58-7.73 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.73 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,22 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 314,22 (МН+).

Приклад 96

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-фторфеніл]-3,4-диметоксибензамід

96(A) (2-фтор-4-нітрофеніл)-ацетонітрил

Суміш 1,2-дифтор-4-нітробензолу (0,50 г; 3,14 мМ), K₂CO₃ (0,61 мг; 4,40 мМ), KI (0,005 г; 0,031 мМ) та етилціаноацетату (0,37 мл; 3,46 мМ) у DMF (5 мл) перемішували при КТ 16 годин, потім нагрівали при 100 °C протягом 2 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували 10 % лимонною кислотою та екстрагували двічі за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували у вакуумі. Отриману неочищену сполуку розчиняли в суміші вода/оцтова кислота (2,5 мл/1 мл) і потім додавали 37 % HCl (0,35 мл). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 8 годин, потім швидко охолоджували за допомогою 10 % K₂CO₃ і екстрагували тричі за допомогою діетилового ефіру. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір - петролейний ефір/EtOAc (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді масла помаранчевого кольору (0,35 г; 45 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 8.06-8.29 (m, 2H), 7.72-7.83 (m, 1H), 4.26 (s, 2H).

РХМС (КТ): 4,25 хв. (Метод В).

96(B) 2-(2-фтор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрил

До розчину (2-фтор-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (260 мг; 1,44 мМ), синтезованого, як описано у 96(A), і броміду тетрабутиламонію (80,0 мг; 0,25 мМ) в толуолі (5 мл) додавали розчин NaOH (580 мг; 14,4 мМ) у воді (5 мл), потім одразу додавали йодметан (450 мкл; 7,22 мМ). Отриману реакційну суміш інтенсивно перемішували при КТ 20 годин, потім розбавляли за допомогою EtOAc, промивали послідовно 5 % NaHCO₃, 1N HCl і нарешті розсолом. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували і випаровували до сухого стану. В результаті флеш-хроматографії [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1)] осаду отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (61 мг; 20 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 8.09 (ddd, 1H), 8.01 (dd, 1H), 7.76 (dd, 1H), 1.87 (s, 3H), 1.86 (s, 3H).

РХМС (КТ): 5,09 хв (Метод В).

15 96(C) 2-(4-аміно-2-фторфеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-(2-фтор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (60,0 мг; 0,29 мМ), синтезованого, як у 96(B), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) в MeOH (15 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (47,0 мг; 91 % вихід).

20 РХМС (КТ): 3,47 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 179,11 (МН+).

96(D) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-фторфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(4-аміно-2-фторфеніл)-2-метилпропіонітрилу (47,8 мг; 0,27 мМ), синтезованого, як у 96(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (55,0 мг; 0,27 мМ) і триетиламін (45 мкл; 0,32 мМ) в сухому DCM (3 мл). Неочищену суміш частково очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)]. Потім отриману сполуку додатково очищали хроматографією на колонках [SiO₂, петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (6/4)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (49,0 мг; 53 % вихід).

30 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.83 (br. s., 1H), 7.73 (dd, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.82 (s, 1H).

РХМС (КТ): 2,24 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 343,23 (МН+).

Приклад 97

N-[4-(ціанометилфенілметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

35 97(A) 2-(4-нітрофеніл)-2-фенілпропіонітрил

1-хлор-4-нітробензол (1,00 г; 6,37 мМ), 2-фенілпропіонітрил (0,84 мл; 6,37 мМ) і триетилбензиламонію хлорид (0,03 г; 0,13 мМ) поміщали у три колби з шийками, оснащені термометрами. Додавали ацетонітрил (30 мл) і після нетривалого перемішування додавали 50 % NaOH (10 мл; 250 мМ), і реакційну суміш, при необхідності, охолоджували. Суміш утримували при 50 °C протягом 3 годин при інтенсивному перемішуванні, а потім ділили порціями між водою і толуолом. Органічну фазу збирали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували і отримували темну тверду речовину, яку очищали кристалізацією з MeOH, отримуючи сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (1,31 г; 82 % вихід).

РХМС (КТ): 1,63 хв (Метод D).

97(B) 2-(4-амінофеніл)-2-фенілпропіонітрил

45 Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-(4-нітрофеніл)-2-фенілпропіонітрилу (1,31 г; 5,20 мМ), синтезованого, як у 97(A), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) в MeOH (30 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (1,01 г; кількісний вихід).

РХМС (КТ): 0,91 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 223,1 (МН+).

50 97(C) N-[4-(ціанометилфенілметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(4-амінофеніл)-2-фенілпропіонітрилу (200 мг; 0,90 мМ), синтезованого, як у 97(B), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (198 мг; 0,99 мМ), і триетиламін (151 мкл; 1,08 мМ) в сухому DCM (20 мл). Неочищену суміш очищали препаративною хроматографією (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (103 м г; 30 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.14 (s, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.28-7.48 (m, 7H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 6H), 2.09 (s, 3H).

РХМС (КТ): 2,49 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 387,19 (МН+).

Приклад 98

60 N-[3-хлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

98(A) (2-хлор-4-нітрофеніл)-ацетонітрил

2-хлор-1-метил-4-нітробензол (1,00 г; 5,83 мМ) розчиняли у трет-бутоксиді-бис(диметиламіно)-метані (6,00 мл; 39,1 мМ), і отриману суміш нагрівали при 100 °C протягом 3 годин. Реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і отримували темно-червоний залишок, який абсорбували водою (20 мл) і обробляли гідроксиламіном-О-сульфоною кислотою (1,98 г; 17,5 мМ) при КТ протягом 7 годин. Осад відфільтровували, промивали холодною водою, висушували у вакуумі і отримували сполуку заголовку (1,20 г; кількісний вихід).

РХМС (КТ): 2,05 хв (Метод Е).

98(B) 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(A), з (2-хлор-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (1,20 г; 6,12 мМ), синтезованого, як у 98(A), використовуючи NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 0,47 г; 12,2 мМ) та йодметан (0,76 мл; 12,2 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (98/2-9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (0,91 г, 66 % вихід).

РХМС (КТ): 5,19 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 225,07 (МН+).

98(C) 2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропілнітрил

PtO₂ (90 мг) додавали до розчину 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (0,91 г; 4,06 мМ), синтезованого, як у 98(B), в MeOH (25 мл). Цю суміш гідрували при тиску 1 бар при КТ протягом 1 години, потім каталізатор видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (0,72 г, 91 % вихід).

РХМС (КТ): 3,77 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 195,1 (МН+).

98(D) N-[3-хлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

3,4-диметоксибензоїлхлорид (1,11 г; 5,57 мМ) додавали порціями до розчину 2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропілнітрилу (0,72 г; 3,71 мМ), синтезованого, як у 98(C), і триетиламіну (0,77 мл; 5,57 мМ) в сухому DCM (15 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ 16 годин, потім розбавляли за допомогою DCM, промивали водою, 1N HCl, 10 % K₂CO₃ і розсоллом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Неочищену сполуку розчиняли в DCM (15 мл) і обробляли TFA (2 мл) при КТ протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли за допомогою DCM, промивали 10 % K₂CO₃, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1-6/4)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (0,65 г, 50 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.82 (d, 1H), 7.77 (br.s., 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,30 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 359,12 (МН+).

Приклад 99

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-трифторметилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

99(A) (4-нітро-2-трифторметилфеніл)-ацетонітрил

Суміш 1-хлор-4-нітро-2-трифторметилбензолу (0,50 мл; 3,38 мМ), K₂CO₃ (0,65 мг; 4,74 мМ), KI (0,006 г; 0,034 мМ) та етилціаноацетату (0,40 мл; 3,72 мМ) в DMF (5 мл) перемішували при КТ 72 години. Реакційну суміш швидко охолоджували 10 % лимонною кислотою і двічі екстрагували за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували у вакуумі. Отриману неочищену сполуку розчиняли у суміші вода/оцтова кислота (2,5 мл/1 мл) і потім додавали 37 % HCl (0,35 мл). Реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 30 годин і потім швидко охолоджували 10 % K₂CO₃ і тричі екстрагували простим діетиловим ефіром. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді масла помаранчевого кольору (0,35 г, 45 % вихід).

РХМС (КТ): 5,65 хв (Метод В).

99(B) 2-метил-2-(4-нітро-2-трифторметилфеніл)-пропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(B), з (4-нітро-2-трифторметилфеніл)-ацетонітрилу (0,35 г; 1,51 мМ), використовуючи тетрабутиламонію бромід (0,08 г; 0,25 мМ), NaOH (0,61 г; 15,1 мМ) та йодметан (0,47 мл; 7,56 мМ). Неочищений продукт використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 5,43 хв (Метод D).

99(C) 2-(4-аміно-2-трифторметилфеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-метил-2-(4-нітро-2-трифторметилфеніл)-пропіонітрилу (1,50 мМ; 3,88 мг), синтезованого, як у 99(B), використовуючи 10 % Pd/C (60 мг) в MeOH (20 мл).

Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували 0,33 г темного масла, яке потім використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 1,99 хв (Метод E); МС (ES+) m/z: 229,1 (МН+).

99(D) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-трифторметилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

3,4-диметоксибензоїлхлорид (296 мг; 1,45 мМ) додавали порціями до розчину 2-(4-аміно-2-трифторметилфеніл)-2-метилпропіонітрилу (330 мг; 1,45 мМ), неочищена сполука), синтезованого, як у 99(C), і триетиламіну (241 мкл; 1,74 мМ) в сухому DCM (10 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ 74 години і потім розбавляли за допомогою DCM, промивали водою, 10 % K_2CO_3 і розсоллом. Органічний шар висушували над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали флеш-хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (9/1-8/2)]. Отриману в результаті цього очищення тверду речовину очищали знову препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (15 мг, 3 % вихід за три етапи).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 8.02 (dd, 1H), 7.97 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.89 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,38 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 393,18 (МН+).

Приклад 100

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метоксифеніл]-3,4-диметоксибензамід

100(A) (2-метокси-4-нітрофеніл)-ацетонітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(A), з 2-метокси-1-метил-4-нітробензолу (0,50 г; 2,99 мМ), використовуючи трет-бутоксид-біс(диметиламіно)-метан (1,18 мл; 5,74 мМ), а потім гідроксиламін-О-сульфонову кислоту (1,01 г; 8,97 мМ). В результаті фільтрування отримували сполуку заголовку у вигляді білої сполуки (0,17 г, 30 % вихід).

РХМС (КТ): 4,10 хв (Метод B).

100(B) 2-(2-метокси-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(B), з (2-метокси-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (175 мг; 0,91 мМ), синтезованого, як у 100(A), використовуючи тетрабутиламонію бромід (50,0 мг; 0,15 мМ), NaOH (365 мг; 9,11 мМ), воду (4 мл) та йодметан (282 мкл; 4,56 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (8/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (145 мг, 72 % вихід).

РХМС (КТ): 2,75 хв (Метод B); МС (ES+) m/z: 221,1 (МН+).

100(C) 2-(4-аміно-2-метоксифеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з 2-(2-метокси-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (145 мг; 0,66 мМ), синтезованого, як у 100(B), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) в MeOH (20 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку (114 мг, 90 % вихід).

РХМС (КТ): 2,75 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 191,14 (МН+).

100(D) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метоксифеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(4-аміно-2-метоксифеніл)-2-метилпропіонітрилу (154 мг; 0,81 мМ), синтезованого, як у 100(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (179 мг; 0,89 мМ) і триетиламін (135 мкл; 0,97 мМ) в сухому DCM (5 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (16 мг, 29 % вихід).

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.78 (br.s., 1H), 7.70 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 6.89-7.01 (m, 2H), 3.98 (s, 6H), 3.97 (s, 3H), 1.78 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,19 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 355,1 (МН+).

Приклад 101

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-індол-3-карбонової кислоти

Суміш 1H-індол-3-карбонової кислоти (44,0 мг; 0,27 мМ), HOBt (48,0 мг; 0,36 мМ), TEA (38,0 мкл; 0,27 мМ) та EDC (68,0 мг; 0,36 мМ) в діоксані (6 мл) перемішували при КТ в інертній атмосфері протягом 30 хвилин. Потім додавали розчин N-[4-(2-аміно-1,1-диметиламіно)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (90,0 мг; 0,27 мМ), синтезованого, як у 26(A), в діоксані (3 мл) і продовжували перемішування 16 годин при КТ. Після цього розчинник випаровували у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали 2M K_2CO_3 , а потім водою. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , DCM – DCM/MeOH (98/2)] отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (0,80 мг, 62 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ (ppm): 11.25 (br. s., 1H), 9.76 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.66-7.75 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.34-7.48 (m, 3H), 6.94-7.17 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.54 (d, 2H), 1.36 (s, 6H).

РХМС (КТ): 3,28 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 471,17 (MH+).

5 Приклад 102

{1-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-амід 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти

102(A) N-[3-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

10 Синтезували, як у Прикладі 13(A), з N-[3-(1-ціаноциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (700 мг; 2,00 мМ) Б синтезованого, як у 14(C), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) та 37 % HCl (2 мл) в MeOH (20 мл). Після виділення продукту реакції та очищення отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (312 мг, 44 % вихід).

РХМС (КТ): 2,7 хв (Метод A); МС (ES+) m/z: 355,15 (MH+).

15 102(B) {1-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-амід 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти

20 Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[3-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,28 мМ), синтезованого, як у 102(A), використовуючи 1-метил-1H-індазол-3-карбонову кислоту (59,0 мг; 0,34 мМ), HOBt (57,0 мг; 0,42 мМ), EDC (108 мг; 0,56 мМ), TEA (79 мкл; 0,56 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (18 мг, 13 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.03 (br. s., 1H), 8.13 (dt, 1H), 7.66-7.80 (m, 3H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.38-7.49 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.21-7.30 (m, 1H), 7.04-7.14 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.54 (d, 2H), 1.96-2.07 (m, 2H), 1.60-1.93 (m, 6H).

25 РХМС (КТ): 2,63 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 513,3 (MH+).

Приклад 103

{1-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-амід 1H-індазол-3-карбонової кислоти

30 Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[3-(1-амінометилциклопентил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,28 мМ), синтезованого, як у 102(A), використовуючи 1H-індазол-3-карбонову кислоту (54,0 мг; 0,34 мМ), HOBt (57,0 мг; 0,42 мМ) та EDC (108 мг; 0,56 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (22 мг, 16 % вихід).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.46 (br. s., 1H), 10.03 (s, 1H), 8.13 (dt, 1H), 7.68-7.81 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.58 (dt, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.35-7.47 (m, 2H), 7.31 (t, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 3.84 (s, 6H), 3.56 (d, 2H), 1.97-2.07 (m, 2H), 1.61-1.93 (m, 6H).

РХМС (КТ): 2,44 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 499,29 (MH+).

Приклад 104

40 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-ацетил-1H-індол-3-карбонової кислоти

45 Суміш {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1H-індол-3-карбонової кислоти (20 мг; 40 мкМ), синтезованого, як у Прикладі 101, 4-диметиламінопіридину (6,0 мг; 80 мкМ) та ацилхлориду (6,0 мкл; 80 мкМ) в сухому DCM (1,1 мл) нагрівали при 70 °C мікрохвильовим випромінюванням протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок безпосередньо очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (99/1)] та отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (10 мг, 97 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ (ppm): 9.76 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.24-8.37 (m, 1H), 7.99-8.13 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 3H), 7.43 (m, 2H), 7.24-7.39 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 2.69 (s, 3H), 1.38 (s, 6H).

50 РХМС (КТ): 2,37 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 514,31 (MH+).

Приклад 107

{2-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-індазол-3-карбонової кислоти

107(A) N-[3-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

55 Синтезували, як у Прикладі 13(A), з N-[3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (968 мг; 2,99 мМ), синтезованого, як у 79(C), використовуючи 10 % Pd/C (20 мг) та 37 % HCl (2 мл) в MeOH (20 мл). Каталізатор відфільтровували, і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в DCM і завантажували на іонообмінну (SCX) касету. Вихідний матеріал, що не прореагував, вилучали елюванням за допомогою

DCM/MeOH (1/1) (426 мг), і потім сполуку заголовку виділяли елююванням за допомогою MeOH/NH₄OH (9/1) у вигляді жовтої твердої речовини (318 мг; 32 % вихід).

PXMC (КТ): 3,1 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 329,16 (МН+).

107(B) {2-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1Н-індазол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[3-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (85,0 мг; 0,26 мМ), синтезованого, як у 107(A), використовуючи 1Н-індазол-3-карбонову кислоту (59,0 мг; 0,31 мМ), HOBt (52,0 мг; 0,40 мМ) та EDC (99,0 мг; 0,52 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (39 мг, 32 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.48 (br. s., 1H), 10.03 (br. s., 1H), 8.15 (dt, 1H), 7.82 (t, 1H), 7.71-7.78 (m, 1H), 7.57-7.69 (m, 3H), 7.55 (d, 1H), 7.36-7.44 (m, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.15-7.28 (m, 1H), 7.08 (d, 1H), 5.75 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 1.34 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,22 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 473,17 (МН+).

Приклад 109

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-метилфеніл]-2-метилпропіл}-амід 1Н-індазол-3-карбонової кислоти

109(A) N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 13(A), з N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду (260 мг; 0,77 мМ), синтезованого, як у 95(C), використовуючи 10 % Pd/C (30 мг) в 37 % HCl (2 мл) та MeOH (20 мл). Після виділення продукту реакції та очищення отримували сполуку заголовку у вигляді білої піни (210 мг, 78 % вихід).

PXMC (КТ): 0,98 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 343,1 (МН+).

109(B) {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-метилфеніл]-2-метилпропіл}-амід 1Н-індазол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду (70,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як у 109(A), використовуючи 1Н-індазол-3-карбонову кислоту (34,0 мг; 0,20 мМ), HOBt (36,0 мг; 0,27 мМ) та EDC (52,0 мг; 0,27 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (50/1)] та отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (84,9 мг, 87 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.44 (br. s., 1H), 9.94 (s, 1H), 8.15 (dt, 1H), 7.69 (t, 1H), 7.48-7.66 (m, 5H), 7.40 (ddd, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.23 (ddd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.42 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,27 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 487,24 (МН+).

Приклад 110

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-метилфеніл]-2-метилпропіл}-амід 1-метил-1Н-індазол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду (70,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як у 109(A), використовуючи 1-метил-1Н-індазол-3-карбонову кислоту (37,0 мг; 0,20 мМ), HOBt (36,0 мг; 0,27 мМ) та EDC (52,0 мг; 0,27 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (100/1)] та отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (84,2 мг, 84,2 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.94 (s, 1H), 8.15 (dt, 1H), 7.67-7.81 (m, 2H), 7.50-7.67 (m, 4H), 7.45 (ddd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.07 (d, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.41 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,45 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 501,25 (МН+).

Приклад 111

N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

111(A) (2-бром-4-нітрофеніл)-ацетонітрил

Суспензію NaN (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 4,18 г; 110 мМ) в діоксані (40 мл) охолоджували при 0 °С. Крапельною воронкою додавали розчин етилціаноацетату (11,6 мл; 0,11 мМ) в діоксані (10 мл) в інертній атмосфері протягом 30 хвилин. Після цього реакційну суміш перемішували при 0 °С ще 10 хвилин, порціями додавали 2-бром-1-фтор-4-нітробензол (8,00 г; 36,3 мМ), отриманому темному розчину давали нагрітися до КТ і перемішували 16 годин.

Реакційну суміш ретельно охолоджували 1N HCl і розчинник видаляли у вакуумі. Залишок абсорбували за допомогою EtOAc і двічі промивали водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану у вакуумі. Отриману неочищену сполуку розчиняли в діоксані (30 мл) і потім додавали 37 % HCl (10 мл). Отриманий жовтий розчин дефлегмували протягом одного дня і потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий залишок абсорбували простим етиловим ефіром, двічі промивали 10 % K₂CO₃ і тричі

екстрагували простим діетиловим ефіром. Ефірну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 1,37 хв (Метод GD).

5 111(B) 2-(2-бром-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(B), з (2-бром-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (8,82 г; 36,3 мМ), синтезованого, як в 111(A), використовуючи тетрабутиламонію бромід (2,34 г; 7,20 мМ), NaOH (14,5 г; 36,3 мМ) та йодметан (9 мл; 145 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (9/1-7/3)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (5,20 г, 53 % вихід за два етапи).

РХМС (КТ): 4,1 хв (Метод A); МС (ES+) m/z: 269,01; 271,01 (M; M+2).

10 111(C) 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 98(C), з 2-(2-бром-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (2,00 г; 7,43 мМ), синтезованого, як в 111(B), використовуючи PtO_2 (66 мг) у MeOH (25 мл). Після видалення каталізатора фільтруванням, а метанолу – випаровуванням у вакуумі отримували сполуку заголовку у вигляді масла темно-жовтого кольору (1,75 г, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 3,5 хв (Метод A); МС (ES+) m/z: 239,0; 241,0 (M; M+2).

111(D) N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

20 Розчин 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (500 мг; 2,09 мМ), синтезованого, як в 111(C), та 3,4-диметоксибензоїлхлориду (502 мг; 2,51 мМ) у піридині (10 мл) нагрівали при 100°C мікрохвильовим випромінюванням протягом 1 години. Піридин випаровували у високому вакуумі і залишок ділили між DCM та 1N HCl. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували при зниженому тиску до сухого стану. Сполуку заголовку виділяли флеш-хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (7/3)] у вигляді білої твердої речовини (762 мг, 65 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.99 (d, 1H), 7.77 (br.s., 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.39 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.91 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,26 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 403,08; 405,08 (M; M+2).

Приклад 112

30 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 5-метокси-1H-індазол-3-карбонової кислоти

Суміш 5-метокси-1H-індазол-3-карбонової кислоти (58,0 мг; 0,30 мМ) (синтезованої за процедурою, описаною в Chem. Pharm. Bull. 43/11 (1995) 1912-1930), HOBt (46,0 мг; 0,30 мМ) та EDC (86,0 мг; 0,45 мМ) в діоксані (5 мл) перемішували при 45°C приблизно 1 годину. Потім реакційну суміш охолоджували до КТ і додавали N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (100 мг; 0,30 мМ), синтезований, як описано у 26(A), і TEA (42 мкл; 0,30 мМ). Після перемішування при КТ 16 годин розчинник видаляли у вакуумі і за допомогою DCM абсорбували залишок, який промивали послідовно 1M NaOH (двічі), 1N HCl (двічі) і розсоллом. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали гомогенізацією за допомогою ETOAc і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (86,0 мг, 57 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 13.37 (br. s., 1H), 10.03 (s, 1H), 7.73 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.47-7.58 (m, 4H), 7.42 (m, 2H), 6.97-7.15 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.50-3.57 (m, 2H), 1.33 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,21 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 503,2 (MH+).

Приклад 113

50 {2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-індазол-3-карбонової кислоти

113(A) 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіламін

До розчину 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (150 мг; 0,67 мМ), синтезованого, як у 98(B), в сухому THF (1 мл) краплями додавали комплекс гідрид бору-THF (1M розчин в THF; 2,7 мл), перемішуючи в атмосфері азоту. Реакційну суміш дефлегмували протягом 1 години, охолоджували при КТ і швидко охолоджували, додаючи краплями метанол. Потім додавали 37 % HCl (1 мл) і розчин нагрівали для дефлегмування протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок ділили між EtOAc та 2M K_2CO_3 . Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану у вакуумі. Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку (105 мг, 68 % вихід).

РХМС (КТ): 0,97 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 229,1 (MH+).

60 113(B) [2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-амід 1H-індазол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіламіну (257 мг; 1,13 мМ), синтезованого, як в 113(A), використовуючи 1Н-індазол-3-карбонову кислоту (183 мг; 1,13 мМ), HOBt (198 мг; 1,47 мМ), EDC (281 мг; 1,47 мМ) і TEA (0,73 мл; 2,47 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1-7/3)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (185 мг, 44 % вихід).

PXMC (КТ): 1,58 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 373,1 (MH+).

113(C) [2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-амід 1Н-індазол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 98(C), з [2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-аміду 1Н-індазол-3-карбонової кислоти (185 мг; 0,50 мМ), синтезованого, як в 113(B), використовуючи PtO₂ (20 мг) в MeOH (30 мл). Після видалення каталізатора фільтруванням, а метанолу – випаровуванням у вакуумі отримували сполуку заголовку у вигляді масла жовтого кольору (160 мг, 93 % вихід).

PXMC (КТ): 1,19 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 343,1 (MH+).

113(D) [2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл]-амід 1Н-індазол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з [2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-аміду 1Н-індазол-3-карбонової кислоти (55,0 мг; 0,16 мМ), синтезованого, як в 113(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (59,0 мг; 0,29 мМ) і триетиламін (40 мкл; 0,29 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM – DCM/MeOH (99,3/0,7)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (27 мг, 33 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.46 (br. s., 1H), 10.15 (s, 1H), 8.13 (dt, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.52-7.74 (m, 5H), 7.48 (d, 1H), 7.39 (ddd, 1H), 7.22 (ddd, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.88 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.49 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,39 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 507,24 (MH+).

Приклад 114

N-[4-(2-ціано-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

114(A) 1-(2-хлор-1,1-диметилетил)-4-нітробензол

Суміш (2-хлор-1,1-диметилетил)-бензолу (500 мкл; 3,10 мМ), 65 % HNO₃ (393 мкл) і концен. H₂SO₄ (686 мкл) перемішували при КТ 1 годину, потім нейтралізовували насиченим NaHCO₃ і двічі екстрагували за допомогою DCM. Органічні шари об'єднували, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували та отримували сполуку заголовку у вигляді масла жовтого кольору (616 мг, 93 % вихід).

PXMC (КТ): 6,03 хв (Метод B); MC (ES+) m/z: 214,1 (MH+).

114(B) 3-метил-3-(4-нітрофеніл)-бутиронітрил

1-(2-хлор-1,1-диметилетил)-4-нітробензол (616 мг; 2,89 мМ), синтезований, як описано в 114(A), триметилсилілціанід (600 мкл; 4,34 мМ) і тетрабутиламонію фторид (1М розчин в сухому THF; 4,34 мМ) вводили в реактор і розчиняли ацетонітрилом (5 мл). Реактор герметизували і піддавали мікрохвильовому випромінюванню протягом 6 годин при 150 °C. Потім розчинник випаровували, і неочищений продукт безпосередньо очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (70,0 мг, 12 % вихід).

PXMC (КТ): 2,16 хв (Метод E).

114(C) 3-(4-амінофеніл)-3-метилбутиронітрил

Синтезували, як у Прикладі 98(C), з 3-метил-3-(4-нітрофеніл)-бутиронітрилу (68,0 мг; 0,33 мМ), синтезованого, як в 114(B), використовуючи PtO₂ (10 мг) в MeOH (20 мл). Після видалення каталізатора фільтруванням, а метанолу – випаровуванням у вакуумі отримували сполуку заголовку у вигляді масла жовтого кольору (56,0 мг, 97 % вихід).

PXMC (КТ): 2,19 хв (Метод B); MC (ES+) m/z: 175,21 (MH+).

114(D) N-[4-(2-ціано-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 98(D), з 3-(4-амінофеніл)-3-метилбутиронітрилу (56,0 мг; 0,32 мМ), синтезованого, як в 114(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (71,0 мг; 0,36 мМ) і триетиламін (55 мкл; 0,39 мМ) в DCM (5 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (6/4)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (55,0 мг, 50 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.74 (br.s., 1H), 7.63 (m, 2H), 7.51 (d, 1H), 7.36-7.42 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.63 (s, 2H), 1.54 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,09 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 339,19 (MH+).

Приклад 118

N-[6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

118(A) 2-(5-амінобіфеніл-2-іл)-2-метилпропілнітрил

Розчин 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (80,0 мг; 0,33 мМ), синтезованого, як описано в 111(С), фенілборинової кислоти (49,0 мг; 0,40 мМ), 2М K_2CO_3 (334 мкл; 0,67 мМ) в 1,2-диметоксиетані (3 мл) продували азотом протягом 30 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладій (0), реактор герметизували та нагрівали у мікрохвильовій

5

печі при 80 °С протягом 1 години. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок ділили між водою та DCM. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (52,0 мг, 66 % вихід).

10

РХМС (КТ): 3,3 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 237,13(MH+).
118(B) N-[6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(С), з 2-(5-амінобіфеніл-2-іл)-2-метилпропілнітрилу (52,0 мг; 0,22 мМ), синтезованого, як в 118(А), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (48,0 мг; 0,24 мМ), і триетиламін (37 мкл; 0,26 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (6/4)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (41 мг, 46 % вихід).

15

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 7.80 (dd, 1H), 7.75 (br.s., 1H), 7.63 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.30-7.47 (m, 7H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,46 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 401,20(MH+).

20

Приклад 120

N-[3,5-дихлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

120(A) (2,6-дихлор-4-нітрофеніл)-ацетонітрил

До холодної суспензії NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 306 мг; 7,95 мМ) у DMSO (5 мл) краплями додавали етилціаноацетат (847 мкл; 7,95 мМ) в атмосфері азоту. Після перемішування реакційної суміші при КТ протягом 30 хвилин додавали 1,2,3-трихлор-5-нітробензол (600 мг; 2,65 мМ) і перемішували ще 16 годин. Реакційну суміш швидко охолоджували водою і потім додавали 1N соляну кислоту, доки pH не ставав приблизно 1. Білий осад збирали фільтруванням з відсмоктуванням і висушували у вакуумі протягом однієї ночі. Цю проміжну сполуку розчиняли в DMSO/ H_2O (2 мл/0,8 мл) у присутності LiCl (102 мг; 2,41 мМ), і отриманий темно-фіолетовий розчин перемішували при 165 °С протягом 30 хвилин у попередньо нагрітій масляній ванні. Потім реакційну суміш виливали у воду з льодом і екстрагували кілька разів простим діізопропіловим ефіром. Екстракти об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (600 мг, 98 % вихід).

25

30

РХМС (КТ): 5,49 хв (Метод В).

120(B) 2-(2,6-дихлор-4-нітрофеніл)-2метилпропілнітрил

До розчину (2,6-дихлор-4-нітрофеніл)-ацетонітрилу (600 мг; 2,60 мМ), синтезованого, як у 120(А), йодметану (495 мкл; 7,95 мМ) і бензилтриетиламонію хлориду (60,0 мг; 265 мМ) у THF (6 мл) додавали краплями 50 % NaOH (1 мл, 2,60 мМ). Отриману суміш нагрівали при 50 °С 12 годин і утримували при КТ 72 години. Реакційну суміш виливали у воду з льодом і екстрагували простим діізопропіловим ефіром. Ефірну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та випаровували при зниженому тиску. В результаті очищення неочищеного продукту флеш-хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (9/1)] отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (486 мг, 71 % вихід).

35

40

РХМС (КТ): 5,69 хв (Метод В).

120(С) 2-(4-аміно-2,6-дихлорфеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 98(С), з 2-(2,6-дихлор-4-нітрофеніл)-2метилпропілнітрилу (386 мг; 1,50 мМ), синтезованого, як у 120(В), використовуючи PtO_2 (50 мг) в MeOH (20 мл). Після видалення каталізатора фільтруванням, а метанолу – випаровуванням у вакуумі отримували сполуку заголовку у вигляді масла жовтого кольору (333 мг, 93 % вихід).

45

50

РХМС (КТ): 4,99 хв (Метод В); МС (ES+) m/z: 229,04 (MH+).

120(D) N-[3,5-дихлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

До розчину 2-(4-аміно-2,6-дихлорфеніл)-2-метилпропіонітрилу (67,0 мг; 0,29 мМ), синтезованого, як у 120(С), в ацетонітрилі (5 мл) додавали NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 20 мг; 0,88 мМ) в атмосфері азоту. Після цього реакційну суміш перемішували при КТ протягом 1 години, додавали 3,4-диметоксибензоїлхлорид (71,0 мг; 0,35 мМ) і отриману суміш перемішували при КТ 4 години. Реакційну суміш швидко охолоджували додаванням води, розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали послідовно 10 % K_2CO_3 , 1N HCl і розсоллом. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та випаровували при зниженому тиску. В результаті очищення неочищеного продукту флеш-

55

60

хроматографією [SiO₂, петролейний ефір – петролейний ефір/EtOAc (7/3)] отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (65,0 мг, 49 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7.75 (s, 2H), 7.71 (br.s., 1H), 7.48 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 2.10 (s, 6H).

5 РХМС (КТ): 2,51 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 393,12 (MH+).

Приклад 121

{2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти

10 121(A) [2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-амід 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіламіну (80,0 мг; 0,35 мМ), синтезованого, як в 113(A), використовуючи 1-метил-1H-індазол-3-карбонову кислоту (52,0 мг; 0,35 мМ), HOBt (62,0 мг; 0,45 мМ), EDC (87,0 мг; 0,45 мМ) і TEA (107 мкл; 0,77 мМ) в DCM (5 мл). Після виділення продукту реакції збирали 120 мг сполуки заголовку. Неочищений продукт

15 використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 1,72 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 387,0 (MH+).

121(B) [2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-амід 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти

20 Синтезували, як у Прикладі 98(C), з [2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-аміду 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти (120 мг; 0,31 мМ), синтезованого, як в 121(A), використовуючи PtO₂ (20 мг) в MeOH (20 мл). Після видалення каталізатора фільтруванням, а метанолу – випаровуванням у вакуумі отримували 105 мг сполуки заголовку, яку в отриманому вигляді використовували на наступному етапі.

РХМС (КТ): 1,31 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 357,1 (MH+).

25 121(C) {2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти

30 Синтезували, як у Прикладі 1(C), з [2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-аміду 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти (105 мг; 0,29 мМ), синтезованого, як в 121(B), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (88,0 мг; 0,43 мМ), і триетиламін (62 мкл; 0,43 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (6/4)] та отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини (40 мг, 22 % вихід за три етапи).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 8.13 (ddd, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.37-7.51 (m, 2H), 7.26 (ddd, 1H), 7.09 (d, 1H), 4.08 (d, 3H), 3.88 (d, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84-3.84 (m, 3H), 1.48 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,58 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 521,18 (MH+).

Приклад 122

N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-хлорфеніл]-3,4-диметоксибензамід

40 122(A) N-[2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-ацетамід

Синтезували, як у Прикладі 54(B), з 2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіламіну (80,0 мг; 0,35 мМ), синтезованого, як в 113(A), використовуючи ацетилхлорид (47 мкл; 0,66 мМ) і триетиламін (93 мкл; 0,66 мМ) в DCM (3 мл). Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (80,0 мг, 84 % вихід).

45 РХМС (КТ): 1,33 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 271,1 (MH+).

122(B) N-[2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-ацетамід

50 Синтезували, як у Прикладі 98(C), з N-[2-(2-хлор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-ацетаміду (80,0 мг; 0,30 мМ), синтезованого, як в 122(A), використовуючи PtO₂ (20 мг) в MeOH (20 мл). Після видалення каталізатора фільтруванням, а метанолу – випаровуванням у вакуумі отримували сполуку заголовку (65,0 мг; 90 % вихід).

РХМС (КТ): 0,84 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 241,1 (MH+).

122(C) N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-хлорфеніл]-3,4-диметоксибензамід

55 Синтезували, як у Прикладі 1(C), з N-[2-(4-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-ацетаміду (65,0 мг; 0,27 мМ), синтезованого, як в 122(B), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (81,0 мг; 0,40 мМ) і триетиламін (57 мкл; 0,40 мМ) в DCM (3 мл) у присутності кількох крапель DMF. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-2/8)] та отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (30 мг, 27 % вихід).

60 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (br.s., 1H), 7.74 (d, 1H), 7.53 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.09 (br.s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.84 (d, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.48 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,98 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 405,17 (МН+).

Приклад 125

N-[4-хлор-3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

125(A) 2-бромметил-1-хлор-4-нітробензол

Розчин 1-хлор-2-метил-4-нітробензолу (3,00 г; 17,5 мМ), N-бромсукциніміду (2,50 г; 14,1 мМ) і бензоїлперокси (0,20 г; 0,83 мМ) у тетрагліцериді вуглецю (20 мл) дефлегмували 8 годин. Нерозчинні солі відфільтровували, і фільтрат концентрували у вакуумі до сухого стану. Неочищену сполуку очищали подвійною кристалізацією з гексану і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (1,98 г, 45 % вихід).

РХМС (КТ): 4,3 хв (Метод А).

125(B) (2-хлор-5-нітрофеніл)-ацетонітрил

Розчин 2-бромметил-1-хлор-4-нітробензолу (1,00 г; 4,00 мМ), синтезованого, як в 125(A), в етанолі (6,5 мл) змішували з розчином ціаніду калію (0,26 г; 4,00 мМ) у воді (1,5 мл). Суміш нагрівали 16 годин у дефлегматорі. Після охолодження реакційну суміш розбавляли DCM і промивали водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували при зниженому тиску. В результаті триразової кристалізації неочищеної сполуки з петролейного ефіру отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (0,61 мг, 78 % вихід).

РХМС (КТ): 3,8 хв (Метод А).

125(C) 2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-пропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 75(B), з (2-хлор-5-нітрофеніл)-ацетонітрилу (0,78 г; 4,00 мМ), синтезованого, як в 125(B), використовуючи тетрабутиламонію бромід (0,26 мг; 0,80 мМ), NaOH (1,60 г; 40,0 мМ) та йодметан (0,99 мл; 16,0 мМ). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2)] та отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (332 мг, 39 % вихід).

РХМС (КТ): 4,0 хв (Метод А).

125(D) 2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-2-метилпропілнітрил

2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-пропіонітрил (132 мг; 0,63 мМ), синтезований, як в 125(C), розчиняли в сухому DMF (5 мл) в атмосфері азоту. Розчин охолоджували до 0 °C (ванна з льодом) і додавали NaNH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 24,0 мг; 0,63 мМ). Через 10 хвилин додавали йодметан (39 мкл; 0,63 мМ), і отриманий темний розчин перемішували при КТ 30 хвилин. Після цього розчинник випаровували у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і двічі промивали 1N HCl. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали фільтруванням крізь прокладу з діоксиду кремнію, елюючи сумішшю петролейний ефір/EtOAc (8/2). Сполуку заголовку збирали у вигляді біло-жовтої твердої речовини (115 мг, 82 % вихід).

РХМС (КТ): 1,40 хв (Метод D).

125(E) 2-(5-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 98(C), з 2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-2-метилпропілнітрилу (83,0 мг; 0,37 мМ), синтезованого, як в 125(D), використовуючи PtO₂ (10 мг) в MeOH (20 мл). Після видалення каталізатора фільтруванням, а метанолу – випаровуванням у вакуумі отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (68,0 мг; 94 % вихід).

РХМС (КТ): 3,2 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 195,18 (МН+).

125(F) N-[4-хлор-3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(5-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіонітрилу (68,0 мг; 0,35 мМ), синтезованого, як в 125(E), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (77,0 мг; 0,38 мМ) і триетиламін (59 мкл; 0,42 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (17,9 мг, 14 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.91 (d, 1H), 7.82 (br.s., 1H), 7.58 (dd, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.92 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,29 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 359,19 (МН+).

Приклад 131

{2-[2-хлор-5-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2метилпропіл}-амід 1-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти

131(A) 2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-2-метилпропіламін

Комплекс гідрид бору-THF (1M розчин у THF; 2,6 мл) додавали краплями до розчину 2-(5-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіонітрилу (201 мг; 0,90 мМ), синтезованого, як в 125(E), в сухому THF (10 мл) в атмосфері азоту. Отриманий розчин дефлегмували протягом 1 години і потім охолоджували до 0 °C у ванні з льодом. Потім ретельно додавали 1N HCl, доводячи pH до 1, і отриманий розчин дефлегмували 1 годину. Після цього розчинник випаровували, а

неочищений продукт ділили між DCM та 1M Na₂CO₃. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували при зниженому тиску та отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (193 мг, 94 % вихід).

PXMC (КТ): 2,8 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 229,14 (МН+).

5 131(B) [2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-амід 1-метил-1Н-індазол-3-карбонової кислоти

Суміш 1-метил-1Н-індазол-3-карбонової кислоти (46,0 мг; 0,26 мМ), НОВt (44,4 мг; 0,33 мМ), EDC (84,0 мг; 0,44 мМ) в DCM (10 мл) перемішували при КТ 30 хвилин. Додавали 2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-2-метилпропіламін (50,0 мг; 0,22 мМ), синтезований, як в 131(A), і перемішували при тій самій температурі ще 16 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали послідовно 0,5M K₂CO₃ (двічі), 1N HCl і розсолем. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували, випаровували при зниженому тиску та отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини. Цю сполуку використовували в отриманому вигляді на наступному етапі.

15 PXMC (КТ): 4,5 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 387,09 (МН+).

131(C) [2-(5-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-амід 1-метил-1Н-індазол-3-карбонової кислоти

20 Синтезували, як у Прикладі 98(C), з [2-(2-хлор-5-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-аміду 1-метил-1Н-індазол-3-карбонової кислоти (74,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як в 131(B), використовуючи PtO₂ (10 мг) в MeOH (20 мл). Каталізатор відфільтровували, і фільтрат випаровували у вакуумі до сухого стану. Отриману коричневу тверду речовину використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

PXMC (КТ): 3,6 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 357,09 (МН+).

25 131(D) {2-[2-хлор-5-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-метил-1Н-індазол-3-карбонової кислоти

3,4-диметоксибензоїлхлорид (41,0 г; 0,20 мМ) додавали порціями до розчину [2-(5-аміно-2-хлорфеніл)-2-метилпропіл]-аміду 1-метил-1Н-індазол-3-карбонової кислоти (61,0 мг; 0,17 мМ), синтезованого, як в 131(C), у триетиламіні (36 мкл; 0,26 мМ) та сухому DCM (10 мл). Суміш нагрівали при 70 °C 1 годину в мікрохвильовій печі. Реакційну суміш розбавляли DCM, промивали 1N HCl, а потім 1M NaHCO₃. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої твердої речовини (6,9 мг, 8 % вихід за три етапи).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆, 353 K) δ (ppm): 13.65 (br. s., 1H), 10.01 (s, 1H), 7.77 (dd, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 3H), 7.54 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.31 (td, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 1.33 (s, 6H).

PXMC (КТ): 2,60 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 521,20 (МН+).

Приклади 132 і 133

40 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

132(A) 2-(4-аміно-2-піридин-3-іл-феніл)-2-метилпропіонітрил

133(A) 2-(4-аміно-2-етилфеніл)-2-метилпропіонітрил

45 Суміш 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (157 мг; 0,66 мМ), синтезованого, як в 111(C), діетил-(3-піридил)-гідриду бору (290 мг; 1,96 мМ), 2M K₂CO₃ (657 мкл; 130 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію (0) (30 мг; 0,03 мМ) в діоксані (10 мл) нагрівали при 110 °C 20 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і двічі промивали водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

50 132(A) PXMC (КТ): 1,5 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 238,13 (МН+).

133(A) PXMC (КТ): 2,8 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 189,13 (МН+).

132(B) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

133(B) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

55 3,4-диметоксибензоїлхлорид (144 мг; 0,72 мМ) додавали порціями до суміші 2-(4-аміно-2-піридин-3-іл-феніл)-2-метилпропіонітрилу та 2-(4-аміно-2-етилфеніл)-2-метилпропіонітрилу, синтезованих, як в 132(A)/133(A), використовуючи триетиламін (184 мкл; 1,31 мМ) в DCM (10 мл). Суміш перемішували при КТ 16 годин і потім нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 70 °C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли DCM, промивали 1M K₂CO₃ і потім розсолем. Органічну фазу висушували над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували

при зниженому тиску. Неочищений продукт розчиняли в DCM і завантажували на іонообмінну (SCX) касету. Сполуку 133(B) вилучали елюванням за допомогою DCM/MeOH (1/1) (100 мг), і потім сполуку 132(B) видаляли елюванням за допомогою MeOH/NH₄OH (9/1). Обидва неочищені продукти очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували 132(B) у вигляді блідо-жовтого порошку (34,8 мг; 13 % вихід за два етапи) і 133(B) у вигляді білого порошку (7,8 мг; 7 % вихід за два етапи).

132(B) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.16 (s, 1H), 8.63 (dd, 1H), 8.57 (dd, 1H), 7.95 (dd, 1H), 7.81 (ddd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,55 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 402,21 (MH+).

133(B) ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.06 (s, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.91 (q, 2H), 1.73 (s, 6H), 1.30 (t, 3H).

PXMC (КТ): 2,29 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 353,19 (MH+).

Приклад 151

N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-фторфеніл]-3,4-диметоксибензамід

151(A) 2-(2-фтор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіламін

Синтезували, як у Прикладі 113(A), з 2-(2-фтор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (868 мг; 4,17 мМ), синтезованого, як в 96(B), використовуючи комплекс гідрид бору-THF (1М розчин у THF; 16,7 мл) в сухому THF (15 мл). Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді масла помаранчевого кольору (610 мг, 69 % вихід).

PXMC (КТ): 0,91 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 213,1 (MH+).

151(B) N-[2-(2-фтор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-ацетамід

Синтезували, як у Прикладі 54(B), з 2-(2-фтор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіламіну (150 мг; 0,71 мМ), синтезованого, як в 151(A), використовуючи ацетилхлорид (100 мкл; 1,41 мМ) і триетиламін (200 мкл; 1,41 мМ) в DCM (8 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (98,5/1,5)] отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (136 мг, 75 % вихід).

PXMC (КТ): 1,25 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 255,1 (MH+).

151(C) N-[2-(4-аміно-2-фторфеніл)-2-метилпропіл]-ацетамід

Розчин N-[2-(2-фтор-4-нітрофеніл)-2-метилпропіл]-ацетаміду (130 мг; 0,51 мМ) в MeOH (15 мл) гідрували при тиску 1 бар і 40 °C за допомогою приладу H-cube (нанотехнологія Thales) і Pd/C-касети. Після випарювання розчинника сполуку заголовку збирали у вигляді безбарвних кристалів (110 мг, 96 % вихід).

PXMC (КТ): 0,76 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 225,1 (MH+).

151(D) N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-фторфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 98(D), з N-[2-(4-аміно-2-фторфеніл)-2-метилпропіл]-ацетаміду (110 мг; 0,49 мМ), синтезованого, як в 151(C), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (128 мг; 0,64 мМ) і триетиламін (136 мкл; 0,98 мМ) в DCM (8 мл). В результаті хроматографії [SiO₂, DCM – DCM/MeOH (98/2)] та наступної гомогенізації з простого ізопропілового ефіру отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (54,0 мг, 28 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 7.56-7.70 (m, 3H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.25 (dd, 1H), 7.09 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.36 (d, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.27 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,94 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 389,21 (MH+).

ТП: 186-188 °C.

Приклад 152

N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-трифторметилбіфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (70,0 мг; 0,17 мМ), синтезованого, як в 111(D), 4-(трифторметил)фенілбороїнової кислоти (42,0 мг; 0,22 мМ) і KF (20,0 мг; 0,34 мМ) у метанолі (4 мл) продували азотом протягом 5 хвилин. Додавали ацетат паладію (II), реактор герметизували і нагрівали у мікрохвильовій печі при 110 °C півтори години. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок ділили між водою і DCM. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (99/1)]. Отриману в результаті сполуку додатково очищали коисталізацією з етанолу і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (32,0 мг, 40 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.15 (s, 1H), 7.94 (dd, 1H), 7.80 (m, 2H), 7.58-7.68 (m, 4H), 7.56 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.61 (s, 6H).

PXMC (КТ): 4,31 хв (Метод I); MC (ES+) m/z: 469,10 (MH+).

Приклад 153

2-(хлор-N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрилу (60,0 мг; 0,37 мМ), синтезованого, як в 1(B), 2-хлор-3,4-диметоксибензойної кислоти (81,0 мг; 0,37 мМ), HOBt (60,0 мг; 0,37 мМ) та EDC (107 мг; 0,56 мМ) в DCM (5 мл) перемішували при КТ 56 годин. Потім додавали TEA (100 мкл; 0,75 мМ) і отриманий розчин нагрівали при дефлегмації 6 годин. Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали 2N HCl, насич. NaHCO₃ та розсоллом. Органічну фазу збирали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (2/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (22,0 мг, 17 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.06 (br.s., 1H), 7.69 (m, 2H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (m, 2H), 6.95 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 1.75 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,33 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 359,12 (MH+).

ТП: 195-198 °C.

Приклад 154

N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-2,4,5-триметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 153, з 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрилу (60,0 мг; 0,37 мМ), синтезованого, як в 1(B), використовуючи 2,4,5-триметоксибензойну кислоту (80,0 мг; 0,37 мМ), HOBt (60,0 мг; 0,37 мМ), EDC (107 мг; 0,56 мМ) і TEA (100 мкл; 0,75 мМ) в DCM (5 мл). Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (22 мг, 16 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.88 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,37 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 355,15 (MH+).

Приклад 155

2-хлор-N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-4,5-диметоксибензамід

Суміш 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрилу (160 мг; 0,50 мМ), синтезованого, як в 1(B), 2-хлор-4,5-диметоксибензойної кислоти (108 мг; 0,50 мМ), HOBt (77,0 мг; 0,50 мМ), EDC (144 мг; 0,75 мМ) і TEA (140 мкл; 1,00 мМ) в діоксані (6 мл) нагрівали при 100 °C дві години. Потім реакційну суміш розбавляли DCM і промивали 1N HCl та 5 % NaHCO₃. Органічну фазу збирали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (1/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (30,0 мг, 17 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.33 (br.s., 1H), 7.70 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 3.94-3.97 (m, 3H), 3.95 (d, 3H), 1.76 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,24 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 359,18 (MH+).

ТП: 142-144 °C.

Приклад 156

N-[2'-хлор-6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (80,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як в 111(D), 2-хлорфенілбориновий кислоти (40,0 мг; 0,26 мМ) та 2M K₂CO₃ (200 мкл; 0,40 мМ) в 1,2-диметоксиетані (4 мл) продували азотом 30 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (11 мг; 0,01 мМ), реактор герметизували і нагрівали у мікрохвильовій печі при 100 °C протягом 4 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок ділили між водою і DCM. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (14,0 мг, 16 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.84 (dd, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.46-7.53 (m, 2H), 7.30-7.44 (m, 5H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.67 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

РХМС (КТ): 3,94 хв (Метод I); МС (ES+) m/z: 435,13 (MH+).

Приклад 157

N-[3'-хлор-6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 156, з N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (80,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як в 111(D), використовуючи 3-хлорфенілбориновий кислоти (40,0 мг; 0,26 мМ), 2M K₂CO₃ (200 мкл; 0,40 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (11 мг; 0,01 мМ) в 1,2-диметоксиетані (4 мл). В результаті очищення хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (3/1)] отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (52,0 мг, 59 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.33-7.44 (m, 5H), 7.28-7.32 (m, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 6H), 1.65 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,64 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 435,19 (МН+).

ТП: 144-146 °С.

Приклад 158

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-4-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

5 158(A) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (600 мг; 1,49 мМ), синтезованого, як в 111(D), біс(пінаcolato)дибору (1926 мг; 7,59 мМ), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II) (122 мг; 0,15 мМ) та K₂CO₃ у DMSO (6 мл) перемішували при 95 °С півтори години. Після цього реакційну суміш розбавляли за допомогою EtOAc і фільтрували. Розчин промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (99/1)], отриману біло-жовту тверду речовину гомогенізували етанолом і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (247 мг, 37 % вихід).

15 РХМС (КТ): 1,70 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 451,2 (МН+).

158(B) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-4-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (90,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як у 158(A), 4-бромпіридингідрохлориду (39,0 мг; 0,20 мМ) і 2М K₂CO₃ (350 мкл; 0,70 мМ) в 1,2-диметоксиетані (4 мл) продували азотом 30 хвилин. Додавали тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (11 мг; 0,01 мМ), реактор герметизували і нагрівали у мікрохвильовій печі при 100 °С протягом 8 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок ділили між водою і DCM. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, EtOAc], отриману сполуку гомогенізували DCM і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (48,0 мг, 60 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.17 (s, 1H), 8.54-8.71 (m, 2H), 7.95 (dd, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.35-7.49 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 1.63 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,27 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 402,20 (МН+).

30 ТП: 196-199 °С.

Приклад 159

N-[4-(3-ацетиламіно-1,1-диметилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

МЕТОД А

159(A) 3-метил-3-(4-нітрофеніл)-бутиламін

35 Синтезували, як у Прикладі 113(A), з 3-метил-3-(4-нітрофеніл)-бутиронітрилу (160 мг; 0,78 мМ), синтезованого, як в 114(B), використовуючи комплекс гідрид бору-THF (1М розчин у THF; 3,14 мл) в сухому THF (3 мл). Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (84,0 мг, 52 % вихід).

40 РХМС (КТ): 0,95 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 209,1 (МН+).

159(B) N-[3-метил-3-(4-нітрофеніл)-бутил]-ацетамід

Суміш 3-метил-3-(4-нітрофеніл)-бутиламіну (84,0 мг; 0,40 мМ), синтезованого, як в 159(A), ацетилхлориду (45 мкл; 0,61 мМ) і триетиламіну (84 мкл; 0,61 мМ) в DCM (8 мл) перемішували при КТ 16 годин. Реакційну суміш потім розбавляли DCM і тричі промивали водою. Органічний шар відокремлювали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували до сухого стану та отримували сполуку заголовку (74,0 мг), яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 1,94 хв (Метод E); МС (ES+) m/z: 251,1 (МН+).

МЕТОД А

50 159(C) 3-метил-3-фенілбутанова кислота

Розчин 3-метил-2-бутенової кислоти (10,0 г; 0,10 М) в сухому бензолі (25 мл) перемішували у ванні з льодом, додаючи при цьому маленькими порціями безводний хлорид алюмінію (16,0 г; 0,12 М) протягом 1 години, і температуру підтримували нижче 5 °С. Реакційну суміш охолоджували і перемішували 20 хвилин, потім охолоджувальну ванну видаляли, суміш інтенсивно перемішували і давали нагрітися до КТ. Після 16-годинного перемішування реакційну суміш виливали на велику кількість льоду, а надлишок бензолу видаляли in vacuo. Воду видаляли фільтруванням і коричневу камедь гомогенізували в суміші етанол-вода (співвідношення 1:1). Отриману білувату тверду речовину збирали фільтруванням з відсмоктуванням і висушували при 50 °С у вакуумі протягом ночі (13,7 г; 77 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11.78 (br.s., 1H), 7.33-7.43 (m, 2H), 7.21-7.33 (m, 2H), 7.07-7.21 (m, 1H), 2.56 (s, 2H), 1.37 (s, 6H).

159(D) 3-метил-3-фенілбутанамід

До розчину 3-метил-3-фенілбутанової кислоти (10,0 г; 56,0 мМ), синтезованої, як в 159(C), в DCM (400 мл) та у присутності кількох крапель DMF додавали оксалілхлорид (9,5 мл; 112 мМ) при 0 °C в атмосфері азоту. Після 1 години перемішування при КТ розчинник випаровували у вакуумі. Отриманий ацилхлорид абсорбували за допомогою DCM (200 мл) і обробляли гідроксидом амонію (200 мл) при 0 °C. Реакційну суміш інтенсивно перемішували при КТ 1 годину, потім фази відокремлювали, органічну фазу розбавляли EtOAc, промивали 1N HCl, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Отриману неочищену сполуку фільтрували крізь прокладу з діоксиду кремнію, елюючи сумішшю EtOAc/MeOH (9/1) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (6,42 г, 65 % вихід).

PXMC (КТ): 1,11 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 178,2 (MH+).

159(E) 3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутанамід

До розчину 3-метил-3-фенілбутанаміду (6,42 г; 36,3 мМ), синтезованого, як в 159(D), та KNO_3 (3,66 г; 36,3 мМ) в DCM (200 мл) додавали конц. H_2SO_4 (10 мл) і отриману реакційну суміш перемішували при 50 °C 16 годин. Після охолодження реакційну суміш виливали на лід. Суміш розбавляли водою, шари відокремлювали, органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Отриману неочищену сполуку фільтрували крізь прокладу з діоксиду кремнію, елюючи сумішшю EtOAc/MeOH (98/2) і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (4,23 г, 52 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.08-8.31 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 2.66 (s, 2H), 1.55 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,16 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 223,2 (MH+).

159(B) N-(3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутил)ацетамід

До розчину 3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутанаміду (670 мг; 2,41 мМ), синтезованого, як описано в 159(E), в сухому THF (20 мл) додавали краплями комплекс гідрид бору-THF (1M розчин в THF; 7,3 мл) протягом 15 хвилин, перемішуючи в атмосфері азоту. Отриманий розчин нагрівали при 80 °C 16 годин, охолоджували при КТ і швидко охолоджували, додаючи краплями метанол. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою THF (30 мл) і обробляли 1N HCl (3 мл). Отриману реакційну суміш дефлегмували 2 години і потім концентрували у вакуумі. Залишок ділили між DCM і водою, органічну фазу збирали, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищений продукт розчиняли в сухому DCM (20 мл) і TEA (676 мкл; 4,82 мМ) і охолоджували при 0 °C у ванні з льодом. Додавали ацетилхлорид (206 мкл; 2,89 мМ) і реакційну суміш перемішували при КТ дві години. Потім її розбавляли DCM і промивали послідовно 2M K_2CO_3 , 1N HCl та розсолем. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, випаровували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (613 мг, 76 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.18 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 5.23 (br.s., 1H), 2.98-3.14 (m, 2H), 1.88-1.98 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,23 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 251,1 (MH+).

МЕТОД C

159(F) 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропаналь

До розчину 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропан-1-олу (0,71 г; 3,66 мМ), синтезованого, як у Прикладі 80(A), додавали періодинан Десса-Мартіна (1,55 г; 3,66 мМ) і отриману суміш перемішували при КТ 40 хвилин. Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали насиченим тіосульфатом натрію, а потім NaHCO_3 . Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (99/1-98/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді світло-жовтого масла (0,42 г, 59 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.56 (s, 1H), 8.24 (m, 2H), 7.47 (m, 2H), 1.54 (s, 6H).

159(G) 3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутаналь

До суспензії (метоксиметил)трифенілфосфонію хлориду (2,65 г; 7,75 мМ) в сухому THF (60 мл) додавали біс(триметилсиліл)амід калію (0,5 M розчин у толуолі; 15,5 мл). Суміш червоного кольору перемішували при КТ 15 хвилин і потім додавали 2-метил-2-(4-нітрофеніл)пропаналь (880 мг; 4,56 мМ), синтезований, як в 159(F). Після 2 годин перемішування при КТ реакційну суміш швидко охолоджували водою і тричі екстрагували за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і концентрували in vacuo. Неочищений продукт швидко фільтрували крізь прокладу з діоксиду кремнію, елюючи сумішшю петролейний ефір/EtOAc (99/1). Отриманий продукт розчиняли в DCM (20 мл) і обробляли сумішшю $\text{H}_2\text{O}/\text{TFA}$ (1/1; 4,4 мл). Реакційну суміш перемішували при КТ одну годину, потім розбавляли DCM і pH

регулювали приблизно до 7, додаючи 5 % NaHCO_3 . Органічну фазу збирали, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Отриманий неочищений продукт очищали флеш-хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/ EtOAc (99/1-95/5)] і отримували сполуку заголовку у вигляді світло-жовтого масла (0,66 г, 70 % вихід).

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.59 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.56 (m, 2H), 2.79 (d, 2H), 1.53 (s, 6H).

159(B) N-(3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутил)ацетамід

Ацетат амонію додавали до насичення до розчину 3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутанолу (660 мг; 3,19 мМ), синтезованого, як в 159(G), в MeOH. Додавали ціаноборгідрид натрію (200 мг; 3,19 мМ), і отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Потім її розбавляли DCM і промивали водою. Водний розчин тричі екстрагували за допомогою DCM, і об'єднані органічні фази висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищений продукт розчиняли в DCM (12 мл) і TEA (667 мкл; 4,79 мМ) і обробляли ацилхлоридом (340 мкл; 4,79 мМ). Після 1 години перемішування при КТ реакційну суміш розбавляли DCM, промивали 15 5 % NaHCO_3 , висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/ EtOAc (6/4-1/9)] і отримували сполуку заголовку у вигляді світло-жовтого масла (175 мг, 22 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8.18 (m, 2H), 7.53 (m, 2H), 5.21 (br.s., 1H), 2.93-3.22 (m, 2H), 1.88-1.97 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.40 (s, 6H).

20 PXMC (КТ): 1,23 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 251,1 (MH+).

159(H) N-(3-(4-амінофеніл)-3-метилбутил)ацетамід

До розчину N-(3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутил)ацетаміду (1,81 г; 7,30 мМ), синтезованого, як в 159(B) (Методом А, В або С), в MeOH (70 мл) додавали 10 % Pd/C (180 мг). Суміш гідрували при тиску 1,3 бар при КТ протягом 2 годин, потім каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтого масла (1,54 г, 96 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.14 (m, 2H), 6.66 (m, 2H), 4.97 (br.s., 1H), 3.59 (br.s., 2H), 3.04-3.16 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.72-1.85 (m, 2H), 1.31 (s, 6H).

PXMC (КТ): 0,73 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 221,1 (MH+).

30 159(I) N-(4-(4-ацетамідо-2-метилбутан-2-іл)феніл)-3,4-диметоксибензамід

3,4-диметоксибензоїлхлорид (822 мг; 4,10 мМ) додавали до розчину N-(3-(4-амінофеніл)-3-метилбутил)ацетаміду (752 мг; 3,40 мМ), синтезованого, як в 159(H), у піридині (10 мл). Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 100 °C протягом 1 години і потім піридин видаляли роторним випарником. Залишок абсорбували за допомогою DCM, промивали послідовно 5 % NaHCO_3 , 1N HCl та розсоллом. Органічний шар висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, випаровували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали флеш-хроматографією [SiO_2 , DCM – DCM/MeOH (99/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (660 мг, 50 % вихід).

40 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.80 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.13 (br.s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.03-3.15 (m, 2H), 1.84-1.90 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.36 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,84 хв (Метод P); MC (ES+) m/z: 385,12 (MH+).

Приклад 160

N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

45 Синтезували, як у Прикладі 153, з 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрилу (60,0 мг; 0,37 мМ), синтезованого, як в 1(B), використовуючи 3,4-діетоксибензойну кислоту (79,0 мг; 0,37 мМ), HOBt (60,0 мг; 0,45 мМ), EDC (107 мг; 0,56 мМ) і TEA (105 мкл; 0,75 мМ) в DCM (5 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/ EtOAc (95/5-8/2)], потім кристалізували з EtOAc і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (16,0 мг, 12 % вихід).

50 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.77 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.44-7.53 (m, 3H), 7.38 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 4.19 (q, 2H), 4.17 (q, 2H), 1.74 (s, 6H), 1.50 (4, 3H), 1.49 (t, 3H).

PXMC (КТ): 2,50 хв (Метод G); MC (ES+) m/z: 353,19 (MH+).

ТП: 138-140 °C.

55 Приклад 161

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти

60 Суміш імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти (35,0 мг; 0,21 мМ), HOBt (37,0 мг; 0,28 мМ) та EDC (53,0 мг; 0,28 мМ) в DCM/діоксан/DMF (у співвідношенні 3/2/1; 6 мл) перемішували при КТ приблизно 15 хвилин. Потім додавали N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-

диметоксибензамід (100 мг; 0,30 мМ), синтезований, як у 26(A), і TEA (65 мкл; 0,47 мМ). Після 16 годин перемішування при КТ розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували DCM, промивали послідовно насич. NaHCO_3 і водою. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали кристалізацією із суміші DCM/простий ізопропіловий ефір (1/1) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (48,0 мг, 48 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 10.00 (s, 1H), 9.39 (dt, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.61 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.36-7.48 (m, 3H), 7.03-7.14 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 1.33 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,85 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 473,17 (МН+).

ТП: 181-183 °C.

Приклад 162

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1Н-бензоімідазол-2-карбонової кислоти

До холодного (0 °C) розчину 1Н-бензоімідазол-2-карбонової кислоти (42,0 мг; 0,23 мМ) в сухому DCM (2 мл) додавали оксалілхлорид (90,0 мкл; 0,92 мМ) і кілька крапель DMF. Суміші давали нагрітисся до КТ і перемішували 3 години. Розчинник випаровували у вакуумі і отриману сполуку розчиняли в DCM (2 мл). Цей розчин краплями додавали до перемішаної суміші N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (70,0 мг; 0,21 мМ), синтезованого, як у 26(A), і TEA (79 мкл; 0,51 мМ) в DCM (2 мл) при 0 °C. Після 16 годин перемішування при КТ осад збирали фільтрацією, вдруге розчиняли в DCM і промивали насиченим NaHCO_3 . Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, випаровували до сухого стану та отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (35,0 мг, 32 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 13.23 (br.s., 1H), 10.02 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.66-7.77 (m, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.48-7.59 (m, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.43 (d, 2H), 7.18-7.37 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.57 (d, 2H), 1.34 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,10 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 473,27 (МН+).

ТП: 223-226 °C.

Приклад 163

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-ізопропенілфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,25 мМ), синтезованого, як в 111(D), і 2М K_2CO_3 (248 мкл; 0,50 мМ) в ксилолі (3 мл) продували азотом приблизно 10 хвилин. Додавали 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладій (II) та 2-ізопропеніл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан (0,14 мл; 0,74 мг), пробірку герметизували і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 140 °C дві години. Потім реакційну суміш ділили між водою та EtOAc. Органічну фазу висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (95/5-7/3)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої клейкої твердої речовини (45,0 мг, 50 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.09 (s, 1H), 7.76 (dd, 1H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.52 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 5.34 (t, 1H), 4.99 (dd, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.77 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,37 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 365,24 (МН+).

Приклад 164

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-гідроксиіенфл]-3,4-диметоксибензамід

Пероксид водню (35 %; 800 мкл) додавали до розчину N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,22 мМ), синтезованого, як у 158(A), в діоксані (10 мл). Отриманий розчин нагрівали при 40 °C 2 години, потім додавали ще порцію пероксиду водню (35 %; 200 мкл) і перемішували ще 5 годин при 40 °C. Після цього реакційну суміш ділили між водою та DCM, органічний шар відокремлювали, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод S) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (8,0 мг, 11 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 9.15 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.90 (d, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,95 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 341,26 (МН+).

Приклад 165

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-циклопропілфеніл]-3,4-диметоксибензамід

165(A) 2-(4-аміно-2-циклопропілфеніл)-2-метилпропіонітрил

Суміш 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (80,0 мг; 0,33 М), синтезованого, як в 111(С), циклопропілборинової кислоти (28,0 мг; 1,00 мМ), KF (77,0 мг; 1,33 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (19 мг; 0,02 мМ) в толуолі (3 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 80 °С протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (60,6 мг, 91 % вихід).

РХМС (КТ): 0,95 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 201,2 (МН+).

165(В) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-циклопропілфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(С) з 2-(4-аміно-2-циклопропілфеніл)-2-метилпропіонітрилу (60,6 мг; 0,30 мМ), синтезованого, як в 165(А), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (72,6 мг; 0,36 мМ) і триетиламін (63 мкл; 0,45 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (16 мг, 15 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.71 (s, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.21 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 2.35-2.62 (m, 1H), 1.89 (s, 6H), 1.07-1.30 (m, 2H), 0.86-0.97 (m, 2H).

РХМС (КТ): 2,41 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 365,18 (МН+).

Приклад 166

N-[3-ціано-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

166(А) 5-аміно-2-(ціанодиметилметил)-бензонітрил

Суміш 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (80,0 мг; 0,33 М), синтезованого, як в 111(С), біс(трифенілфосфін)паладію (II) хлориду (117 мг; 0,17 мМ), ціаніду трибутилолова (158 мг; 0,50 мМ), тетрабутиламонію броміду (107 мг; 0,33 мМ) і K₂CO₃ (46,0 мг; 0,33 мМ) в DMF (3 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 100 °С 2 години. Розчинник видаляли у вакуумі, а залишок ділили між DCM і водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку, яку використовували в отриманому вигляді на наступному етапі.

РХМС (КТ): 1,12 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 186,1 (МН+), 208,1 (М+Na).

166(В) N-[3-ціано-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(С), з 5-аміно-2-(ціанодиметилметил)-бензонітрилу (61 мг; 0,33 мМ), синтезованого, як в 166(А), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (80,0 мг; 0,40 мМ) і триетиламін (70 мкл; 0,50 мМ) в DCM (10 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (14 мг, 12 % вихід за два етапи).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.18 (d, 1H), 7.87 (br.s., 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 6.96 (d, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 1.99 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,20 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 350,16 (МН+).

Приклад 167

N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-метилбіфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

167(А) 2-(5-аміно-4'-метилбіфеніл-2-іл)-2-метилпропіонітрил

Суміш 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (70,0 мг; 0,30 М), синтезованого, як в 111(С), 4-метилбензолборинової кислоти (47,0 мг; 0,35 мМ), 2М K₂CO₃ (292 мкл; 0,58 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (17 мг; 0,02 мМ) в 1,2-диметоксиетані (3 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 80 °С 1 годину. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (31 мг; 42 % вихід).

РХМС (КТ): 1,25 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 251,0 (МН+).

167(В) N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-метилбіфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(С), з 2-(5-аміно-4'-метилбіфеніл-2-іл)-2-метилпропіонітрилу (31,0 мг; 0,12 мМ), синтезованого, як в 167(А), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (29,0 мг; 0,14 мМ) і триетиламін (26 мкл; 0,18 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (25 мг, 49 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.81 (dd, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.37 (dd, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.95 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.62 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,69 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 415,13 (МН+).

5 Приклад 168

N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-метоксибіфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

168(A) 2-(5-аміно-4'-метоксибіфеніл-2-іл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 167(A), з 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (70,0 мг; 0,30 М), синтезованого, як в 111(C), використовуючи 4-метоксифенілборинову кислоту (47,0 мг; 0,35 мМ), 2М K_2CO_3 (292 мкл; 0,58 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (17 мг; 0,02 мМ) в 1,2-диметоксиетані (3 мл). Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (33 мг; 42 % вихід).

РХМС (КТ): 1,14 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 267,1 (МН+).

15 168(B) N-[6-(ціанодиметилметил)-4'-метоксибіфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(5-аміно-4'-метоксибіфеніл-2-іл)-2-метилпропіонітрилу (33,0 мг; 0,12 мМ), синтезованого, як в 167(A), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (30,0 мг; 0,14 мМ) і триетиламін (26 мкл; 0,18 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (25 мг, 49 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.81 (dd, 1H), 7.75 (br.s., 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 6.86-7.01 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,52 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 431,16 (МН+).

Приклад 169

25 N-[4'-хлор-6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

169(A) 2-(5-аміно-4'-хлорбіфеніл-2-іл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 167(A), з 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (70,0 мг; 0,30 М), синтезованого, як в 111(C), використовуючи 4-хлорфенілборинову кислоту (55,0 мг; 0,35 мМ), 2М K_2CO_3 (292 мкл; 0,58 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (17 мг; 0,02 мМ) в 1,2-диметоксиетані (3 мл). Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (31 мг; 39 % вихід).

РХМС (КТ): 1,32 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 271,1 (МН+).

169(B) N-[4'-хлор-6-(ціанодиметилметил)-біфеніл-3-іл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(5-аміно-4'-хлорбіфеніл-2-іл)-2-метилпропіонітрилу (31,0 мг; 0,11 мМ), синтезованого, як в 167(A), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (28,0 мг; 0,13 мМ) і триетиламін (24 мкл; 0,17 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білого порошку (24 мг, 48 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.75-7.80 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 3.97 (s, 6H), 1.64 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,71 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 435,06 (МН+).

Приклад 170

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-тіофен-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

45 170(A) 2-(4-аміно-2-тіофен-3-іл-феніл)-2-метилпропіонітрил

Синтезували, як у Прикладі 167(A), з 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (70,0 мг; 0,30 М), синтезованого, як в 111(C), використовуючи тіофен-3-боринову кислоту (45,0 мг; 0,35 мМ), 2М K_2CO_3 (292 мкл; 0,58 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (17 мг; 0,02 мМ) в 1,2-диметоксиетані (3 мл). Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (29 мг; 41 % вихід).

РХМС (КТ): 1,11 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 243,1 (МН+).

170(B) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-тіофен-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(4-аміно-2-тіофен-3-іл-феніл)-2-метилпропіонітрилу (29,0 мг; 0,12 мМ), синтезованого, як в 167(A), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (28,0 мг; 0,13 мМ) і триетиламін (24 мкл; 0,17 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтого порошку (19 мг, 39 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.79 (dd, 2H), 7.76 (br.s., 1H), 7.59 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 3H), 7.31 (dd, 1H), 7.15 (dd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.66 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,50 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 407,10 (МН+).

Приклад 173

N-(4-{2-[2-(2-метансульфоніламінофеніл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил}-феніл)-3,4-

диметоксибензамід

5 173(A) N-(4-{1,1-диметил-2-[2-(2-нітрофеніл)-ацетиламіно]-етил}-феніл)-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (50,0 мг; 0,15 мМ), синтезованого, як у 26(A), використовуючи (2-нітрофеніл)-оцтову кислоту (29,0 мг; 0,16 мМ), НОВт (24,3 мг; 0,18 мМ), EDC (44,1 мг; 0,23 мМ), TEA (32 мкл; 0,23 мМ) в DCM (5 мл). Після виділення продукту реакції сполуку заголовку збирали у вигляді білої твердої речовини (70 мг, 95 % вихід), яку потім використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 1,42 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 492,1 (МН+).

15 173(B) N-(4-{2-[2-(2-амінофеніл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил}-феніл)-3,4-диметоксибензамід

10 % Pd/C (7 мг) додавали до розчину N-(4-{1,1-диметил-2-[2-(2-нітрофеніл)-ацетиламіно]-етил}-феніл)-3,4-диметоксибензаміду (70,0 мг; 0,14 мМ), синтезованого, як в 173(A), в MeOH (20 мл). Суміш гідрували при тиску 1 бар при КТ протягом 2 годин, каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску та отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (66 мг, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 1,17 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 462,1 (МН+).

20 173(C) N-(4-{2-[2-(2-метансульфоніламінофеніл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил}-феніл)-3,4-диметоксибензамід

До розчину N-(4-{2-[2-(2-амінофеніл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил}-феніл)-3,4-диметоксибензаміду (30,0 мг; 0,07 мМ), синтезованого, як в 173(B), в DCM (3 мл) додавали метансульфонілхлорид (8,6 мкл; 0,11 мМ) і потім TEA (14,8 мкл; 0,11 мМ). Реакційну суміш перемішували при КТ 4 дні і упродовж цього періоду додавали дві нові порції метансульфонілхлориду (8,6 мкл; 0,11 мМ) і TEA (14,8 мкл; 0,11 мМ). Потім цю реакційну суміш нагрівали при 40 °C 6 годин, а потім розбавляли за допомогою DCM і промивали 0,5M NaHCO₃ та 1N HCl. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-1/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (20,0 мг, 53 % вихід).

35 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆+TFA) δ (ppm): 9.98 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.03 (t, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34-7.43 (m, 1H), 7.02-7.34 (m, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.59 (s, 2H), 3.28 (d, 2H), 3.00 (s, 3H), 1.21 (s, 6H).

РХМС (КТ): 3,38 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 540,17 (МН+).

Приклад 174

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(6-метоксипіридин-3-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

40 Синтезували, як у Прикладі 152, з N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (70,0 мг; 0,17 мМ), синтезованого, як в 111(D), використовуючи 2-метоксипіридин-5-боринову кислоту (24,5 мг; 0,16 мМ), KF (19,8 мг; 0,34 мМ), ацетат паладію (II) (каталітичну кількість) в метанолі (5 мл). Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (85/15-7/3)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної

45 твердої речовини (23,0 мг, 44 % вихід).
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (dd, 1H), 7.75 (br.s., 1H), 7.62 (d, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.38 (dd, 1H), 7.29-7.32 (m, 3H), 6.86-7.01 (m, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,52 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 431,16 (МН+).

Приклад 177

50 N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-2-метансульфоніламіно-4,5-диметоксибензамід

177(A) N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-4,5-диметокси-2-нітробензамід

Суміш 4,5-диметокси-2-нітробензойної кислоти (255 мг; 1,12 мМ), НОВт (182 мг; 1,35 мМ), EDC (322 мг; 1,68 мМ) в DCM (10 мл) перемішували при КТ 1 годину. Потім додавали 2-(4-амінофеніл)-2-метилпропіонітрил (180 мг; 1,12 мМ), синтезований, як в 1(B), і TEA (114 мкл; 1,12 мМ) і отриману реакційну суміш перемішували при КТ протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали послідовно 0,5N NaHCO₃ та 1N HCl. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (8/2-1/1)], потім кристалізували з EtOAc/iPr₂O (1/1) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (15,0 мг, 138 % вихід).

РХМС (КТ): 2,20 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 370,23 (МН+).

177(B) 2-аміно-N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-4,5-диметоксибензамід

10 % Pd/C (13 мг) додавали до розчину N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-4,5-диметокси-2-нітробензаміду (130 мг; 0,14 мМ), синтезованого, як в 177(A), в MeOH (20 мл). Цю суміш гідрували при тиску 1 бар при КТ 2 години, каталізатор відфільтровували і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали кристалізацією EtOH/iPr₂O (1/1) і отримували сполуку заголовку у вигляді сірої аморфної твердої речовини (66 мг, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 1,78 хв (Метод G); МС (ES+) m/z: 340,15 (МН+).

177(C) N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-2-метансульфоніламіно-4,5-диметоксибензамід

До розчину 2-аміно-N-[4-(ціанодиметилметил)-феніл]-4,5-диметоксибензаміду (34,5 мг; 0,10 мМ), синтезованого, як в 177(B), в DCM (4 мл) додавали метансульфонілхлорид (17,5 мг; 0,15 мМ), а потім – TEA (15,2 мг; 0,15 мМ). Реакційну суміш перемішували при КТ 4 дні і упродовж цього періоду додавали три нові порції метансульфонілхлориду (17,5 мг; 0,15 мМ) і TEA (15,2 мг; 0,15 мМ). Реакційну суміш розбавляли DCM і промивали 0,5M NaHCO₃ та 1N HCl. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в MeOH (7,5 мл) і додавали K₂CO₃ (28,0 мг; 0,20 мМ). Отриманий розчин нагрівали для дефлегмування протягом 15 хвилин, потім розчинник видаляли у вакуумі. Залишок ділили між 2N HCl і DCM, органічну фазу збирали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку гомогенізували за допомогою EtOH/Et₂O (1/1) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (14 мг, 34 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.35 (br.s., 2H), 7.22 (m, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.69 (s, 6H).

РХМС (КТ): 3,27 хв (Метод I); МС (ES+) m/z: 418,14 (МН+).

Приклад 183

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-2-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 158(B), з N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2]діоксаборолан-2-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (60,0 мг; 0,13 мМ), синтезованого, як у 158(A), використовуючи 2-бромпіридин (12,0 мкл; 0,13 мМ), 2M K₂CO₃ (160 мкл; 0,32 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (7 мг; каталітичну кількість) в 1,2-диметоксиетані (4 мл). Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (1/1)], потім кристалізували з EtOH і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (10,0 мг, 19 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.67 (ddd, 1H), 7.77-7.85 (m, 3H), 7.58 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 7.38 (dd, 1H), 7.34 (ddd, 1H), 6.92 (d, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.80 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,20 хв (Метод M); МС (ES+) m/z: 402,20 (МН+).

Приклад 184

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піримідин-5-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 156, з N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (80,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як в 111(D), використовуючи піримідин-5-боринову кислоту (30,0 мг; 0,24 мМ), 2M K₂CO₃ (200 мкл; 0,40 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (11 мг; 0,01 мМ) в 1,2-диметоксиетані (4 мл). В результаті очищення хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (1/4)] отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (36,0 мг, 45 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.19 (d, 1H), 8.74 (d, 1H), 8.73 (d, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.45 (d, 1H), 8.39 (dd, 1H), 7.93 (dd, 1H), 3.69 (dd, 1H), 3.27 (s, 3H), 1.81-2.06 (m, 1H), 0.82 (d, 3H), 0.80 (d, 3H).

РХМС (КТ): 1,80 хв (Метод M); МС (ES+) m/z: 403,21 (МН+).

ТП: 198-200 °C.

Приклад 191

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 5-фтор-1-(2-метоксиетил)-1H-індол-3-карбонової кислоти

191(A) 5-фтор-1-(2-метоксиетил)-1H-індол-3-карбальдегід

До суспензії NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 60,0 мг; 1,50 мМ) в сухому DMF (1,75 мл), охолодженої до 0 °C, додавали розчин 5-фтор-1H-індол-3-карбальдегіду (163 мг; 1,00 мМ) в сухому DMF (1,75 мл). Реакційну суміш перемішували при 0 °C 30 хвилин і потім додавали 1-бром-1-метоксиетан (122 мкл; 1,30 мМ). Реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували ще 16 годин. Після цього реакційну суміш ділили між водою та EtOAc. Органічну фазу кілька разів промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували у

вакуумі та отримували жовте масло, яке у стані спокою кристалізувалося у білу тверду речовину (175 мг; 79 % вихід).

РХМС (КТ): 1,22 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 222,0 (МН+).

191(B) 5-фтор-1-(2-метоксиетил)-1Н-індол-3-карбонова кислота

Сульфамінову кислоту (383 мг; 3,95 мМ) додавали до розчину 5-фтор-1-(2-метоксиетил)-1Н-індол-3-карбальдегіду, синтезованого, як в 191(A), та хлориту натрію (92,0 мг; 1,03 мМ) в діоксані (9 мл) та воді (3 мл). Розчин перемішували при КТ 16 годин, потім розчинник випаровували у вакуумі. Залишок абсорбували водою і обробляли метабісульфітом натрію (180 мг; 0,95 мМ) та бікарбонатом натрію (до основного розчину). Водну фазу промивали DCM, підкислювали 2N HCl (до кислого розчину) та екстрагували за допомогою DCM. Органічний шар збирали, висушували над Na₂SO₄, фільтрували, випаровували у вакуумі та отримували коричневу тверду речовину, яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 3,0 хв (Метод E); МС (ES+) m/z: 238,1 (МН+).

15 191(C) {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 5-фтор-1-(2-метоксиетил)-1Н-індол-3-карбонової кислоти

Суміш 5-фтор-1-(2-метоксиетил)-1Н-індол-3-карбонової кислоти (47,0 мг; 0,20 мМ), синтезованої, як в 191(B), N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (65,0 мг; 0,20 мМ), синтезованого, як у 26(A),), HOBt (31,0 мг; 0,20 мМ), EDC (60,0 мг; 0,30 мМ) і TEA (83 мкл; 0,6 мМ) в діоксані (8 мл) перемішували при КТ протягом ночі. Розчинник видаляли in vacuo, залишок абсорбували DCM і промивали 1N NaHCO₃, 0,5N HCl і потім розсоллом. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, EtOAc], гомогенізували за допомогою MeOH і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (40,0 мг, 36 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.99 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.72-7.78 (m, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.50-7.67 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 6.95-7.10 (m, 2H), 4.36 (dd, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.67 (dd, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.22 (s, 3H), 1.32 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,30 хв (Метод M); МС (ES+) m/z: 548,28 (МН+).

30 Приклад 192

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-(3-диметиламінопропіл)-5-фтор-1Н-індол-3-карбонової кислоти

192(A) 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-пропіл]-5-фтор-1Н-індол-3-карбальдегід

35 Синтезували, як у Прикладі 191(A), з 5-фтор-1Н-індол-3-карбальдегіду (175 мг; 1,07 мМ), використовуючи (3-бромпропокси)-трет-бутилдиметилсилан (352 мг; 1,60 мМ), NaN (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 38,5 мг; 1,00 мМ) в сухому DMF (3,30 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1)] та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (208 мг, 58 % вихід).

РХМС (КТ): 1,83 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 336,1 (МН+).

40 192(B) 5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1Н-індол-3-карбонова кислота

Синтезували, як у Прикладі 191(B), з 1-[3-(трет-бутилдиметилсиланілокси)-пропіл]-5-фтор-1Н-індол-3-карбальдегіду (208 мг; 0,62 мМ), синтезованого, як в 192(A), використовуючи сульфамінову кислоту (342 мг; 3,53 мМ) і хлорит натрію (72,9 мг; 0,81 мМ) в діоксані (6,76 мл) та воді (2,25 мл). Сполуку заголовку збирали у вигляді світло-коричневої твердої речовини (35,0 мг; 24 % вихід).

РХМС (КТ): 1,00 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 238,0 (МН+).

192(C) {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1Н-індол-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 191(C), з 5-фтор-1-(3-гідроксипропіл)-1Н-індол-3-карбонової кислоти (30,0 мг; 0,12 мМ), синтезованої, як в 192(B), використовуючи N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (41,0 мг; 0,12 мМ), синтезований, як у 26(A), HOBt (23,0 мг; 0,15 мМ), EDC (36,0 мг; 0,19 мМ) і TEA (53 мкл; 0,4 мМ) в діоксані (7 мл). Сполуку заголовку збирали у вигляді коричневої твердої речовини (63,0 мг; 92 % вихід).

РХМС (КТ): 1,36 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 548,1 (МН+).

55 192(D) {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1-(3-диметиламінопропіл)-5-фтор-1Н-індол-3-карбонової кислоти

60 TEA (30 мкл; 0,22 мМ) додавали в атмосфері азоту до розчину {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 5-фтор-1-(3-гідрокси-пропіл)-1Н-індол-3-карбонової кислоти (63,0 мг; 0,11 мМ), синтезованого, як в 192(C), в сухому DCM (5 мл). Отриманий розчин охолоджували до 0 °C і додавали хлорид метансульфонілу. Після 16 годин

перемішування при КТ реакційну суміш розбавляли DCM і промивали NaHCO_3 , потім розсолон. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Отримане коричневе масло розчиняли в сухому THF (4 мл) і обробляли диметиламіном (2М розчин в THF). Реакційну суміш перемішували протягом одного дня і потім у вакуумі видаляли

леткі речовини. Залишок розчиняли в DCM і промивали водою. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Неочищену сполуку частково очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)], потім хроматографією [SiO_2 , DCM/MeOH+0,5 % NH_4OH (99,5/0,5-98/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини (17,0 мг, 27 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 9.98 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.66-7.80 (m, 3H), 7.49-7.65 (m, 4H), 7.41 (m, 2H), 7.07 (d, 1H), 6.98-7.07 (m, 1H), 4.21 (dd, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.47 (d, 2H), 2.12 (s, 6H), 2.07-2.19 (m, 2H), 1.89 (quin, 2H), 1.31 (s, 6H).

ПХМС (КТ): 1,88 хв (Метод М); МС (ES+) m/z: 575,36 (MH+).

Приклад 193

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 6-фтор-1H-бензоімідазол-2-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 162, з 5-фтор-1H-бензоімідазол-2-карбонової кислоти (46,0 мг; 0,25 мМ), використовуючи оксалілхлорид (87,0 мкл; 1,02 мМ) в DCM (2,5 мл) і потім N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (70,0 мг; 0,21 мМ), синтезований, як у 26(A), і TEA (71 мкл; 0,51 мМ) в DCM (5 мл). В результаті гомогенізації неочищеного продукту за допомогою EtOAc/MeOH (1/1) отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (36,0 мг, 34 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13.19 (br.s., 1H), 10.01 (s, 1H), 8.20 (t, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.11-7.36 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.56 (d, 2H), 1.33 (s, 6H).

ПХМС (КТ): 2,18 хв (Метод М); МС (ES+) m/z: 491,20 (MH+).

ТП: 222-224 °C.

Приклад 194

{3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-амід імідазо[1,2-a]піридин-3-карбонової кислоти

194(A) Трет-бутиловий ефір {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-карбаїнової кислоти

До розчину 3-метил-3-(4-нітрофеніл)-бутиламіну (140 мг; 0,67 мМ), синтезованого, як в 159(A), в діоксані (5 мл) і воді (2 мл) додавали NaOH (32,0 мг; 0,81 мМ), потім ді-трет-бутилдикарбонат (176 мг; 0,81 мМ). Реакційну суміш перемішували при КТ 64 години, потім діоксан видаляли in vacuo, а залишок ділили між DCM і водою. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та випаровували до сухого стану. Залишок розчиняли в MeOH (20 мл) і гідрували при тиску 1 бар у присутності 10 % Pd/C (20 мг) протягом 1,5 години. Каталізатор видаляли фільтруванням, і розчин випаровували до сухого стану. Неочищений продукт розчиняли в DCM (8 мл) і TEA (120 мкл; 0,86 мМ) і обробляли 3,4-диметоксибензоїлхлоридом (172 мг; 0,86 мМ). Після 16 годин перемішування при КТ суміш промивали 5 % NaHCO_3 , висушували над Na_2SO_4 випаровували до сухого стану. Неочищений продукт в решті-решт очищали хроматографією [SiO_2 , DCM – DCM/MeOH (98/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (255 мг, 86 % вихід).

ПХМС (КТ): 1,60 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 443,1 (MH+).

194(B) N-[4-(3-аміно-1,1-диметилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Трет-бутиловий ефір {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-карбаїнової кислоти (65 мг; 0,15 мМ), синтезований, як в 194(A), розчиняли в DCM (2 мл) і TFA (130 мкл) і отриманий розчин перемішували при КТ 16 годин. Реакційну суміш потім швидко охолоджували за допомогою 5 % NaHCO_3 , шари відокремлювали, і органічний шар висушували над Na_2SO_4 , випаровували і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (43,0 мг, 86 % вихід).

ПХМС (КТ): 1,01 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 343,1 (MH+).

194(C) {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-амід імідазо[1,2-a]піридин-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[4-(3-аміно-1,1-диметилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (31 мг; 0,09 мМ), синтезованого, як в 194(B), використовуючи імідазо[1,2-a]піридин-3-карбонову кислоту (15,0 мг; 0,09 мМ), HOBt (16,0 мг; 0,12 мМ), EDC (23,0 мг; 0,12 мМ) і TEA (28 мкл; 0,2 мМ) в DCM (3 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , DCM/TEA (99,5/0,5) – DCM/MeOH/TEA (99/0,5/0,5)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (36 мг, 81 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.00 (br.s., 1H), 9.44 (ddd, 1H), 8.32 (t, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.65-7.74 (m, 3H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.31-7.47 (m, 3H), 7.01-7.14 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.99-3.17 (m, 2H), 1.79-2.01 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,76 хв (Метод М); МС (ES+) m/z : 487,26 (MH+).

5 Приклад 195

N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

195(A) 2-метил-2-(4-нітро-2-піридин-3-іл-феніл)-пропіонітрил

Суміш 2-(2-бром-4-нітрофеніл)-2-метилпропіонітрилу (400 мг; 1,49 мМ), синтезованого, як в 111(B), діетил-(3-піридил)-гідриду бору (328 мг; 2,24 мМ), 2М K_2CO_3 (1,49 мл; 2,98 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін) паладію (0) (34 мг; 0,03 мМ) в діоксані (10 мл) нагрівали при 100 °C 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали водою. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (234 мг, 58 % вихід).

РХМС (КТ): 0,96 хв (Метод D); МС (ES+) m/z : 268,0 (MH+).

195(B) 2-метил-2-(4-нітро-2-піридин-3-іл-феніл)-пропіламін

Синтезували, як у Прикладі 54(A), з 2-метил-2-(4-нітро-2-піридин-3-іл-феніл)-пропіонітрилу (232 мг; 0,87 мМ), синтезованого, як в 195(A), використовуючи комплекс гідрид бору-THF (1М розчин у THF; 3,48 мл) в сухому THF (3 мл). Сполуку заголовку збирали у вигляді жовтого масла (235 мг, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 0,74 хв (Метод D); МС (ES+) m/z : 272,0 (MH+).

195(C) N-[2-метил-2-(4-нітро-2-піридин-3-іл-феніл)-пропіл]-ацетамід

Синтезували, як у Прикладі 54(B), з 2-метил-2-(4-нітро-2-піридин-3-іл-феніл)-пропіламіну (235 мг; 0,29 мМ), синтезованого, як в 195(B), використовуючи ацетилхлорид (31,0 мкл; 0,43 мМ) і триетиламін (61,0 мкл; 0,43 мМ) в DCM (2 мл). Сполуку заголовку (75 мг; 79 % вихід) використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

РХМС (КТ): 2,89 хв (Метод A); МС (ES+) m/z : 314,1 (MH+).

195(D) N-[2-(4-аміно-2-піридин-3-іл-феніл)-2-метилпропіл]-ацетамід

Синтезували, як у Прикладі 1(B), з N-[2-метил-2-(4-нітро-2-піридин-3-іл-феніл)-пропіл]-ацетаміду (75 мг; 0,23 мМ), синтезованого, як в 195(C), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) в MeOH (30 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат концентрували при зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (67 мг, кількісний вихід).

РХМС (КТ): 0,72 хв (Метод A); МС (ES+) m/z : 284,15 (MH+).

35 195(E) N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з N-[2-(4-аміно-2-піридин-3-іл-феніл)-2-метилпропіл]-ацетаміду (67 мг; 0,24 мМ), синтезованого, як в 195(D), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (52 мг; 0,26 мМ) і триетиламін (49 мкл; 0,35 мМ) в сухому DCM (5 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , DCM – DCM/MeOH (97/3)], гомогенізували за допомогою DCM і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (11 мг, 10 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.02 (s, 1H), 8.53-8.67 (m, 2H), 7.75-7.90 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.40-7.57 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.15 (d, 2H), 1.76 (s, 3H), 1.04 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,40 хв (Метод М); МС (ES+) m/z : 448,20 (MH+).

ТП: 234-237 °C.

Приклад 196

{3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-карбонової кислоти

50 Синтезували, як у Прикладі 162, з гідрохлориду 3H-імідазо[4,5-b]піридин-2-карбонової кислоти (28,0 мг; 0,14 мМ), використовуючи оксалілхлорид (47,0 мкл; 0,56 мМ) в DCM (35 мл) і потім N-[4-(3-аміно-1,1-диметилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (43,0 мг; 0,12 мМ), синтезований, як в 194(B), і TEA (38 мкл; 0,28 мМ) в DCM (2 мл). Неочищену сполуку очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (1/1) – EtOAc], потім іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/ NH_4OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (16,0 мг, 18 % вихід).

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6 353 K) δ (ppm): 13.05 (br.s., 1H), 9.72 (s, 1H), 8.45 (br.s., 2H), 7.98 (br.s., 1H), 7.69 (m, 2H), 7.61 (dd, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.87 (s, 3H), 3.16-3.28 (m, 2H), 1.93-2.06 (m, 2H), 1.37 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,64 хв (Метод N); МС (ES+) m/z : 488,20 (MH+).

Приклад 198

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-етилфеніл]-2-метилпропіл}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонової кислоти

198(A) N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

5 Синтезували, як у Прикладі 98(C), з N-[4-(ціанодиметилметил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду (40 мг; 0,11 мМ), синтезованого, як в 133(B), використовуючи PtO₂ (10 мг) в MeOH (10 мл). Сполуку заголовку отримували у вигляді біло-жовтого масла (20 мг, 49 % вихід).

РХМС (КТ): 1,06 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 357,1 (МН+).

10 198(B) {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-етилфеніл]-2-метилпропіл}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду (20,0 мг; 0,06 мМ), синтезованого, як в 198(A), використовуючи 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонову кислоту (9,0 мг; 0,06 мМ), HOBt (10,0 мг; 0,07 мМ), TEA (25 мкл; 0,18 мМ) та EDC (14,0 мг; 0,07 мМ) і в DCM (5 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (98/2-95/5)] і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (12 мг, 43 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 13.10 (br.s., 1H), 9.94 (s, 1H), 8.82 (d, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.49 (t, 1H), 8.42 (d, 1H), 7.50-7.67 (m, 4H), 7.31 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.61 (d, 2H), 3.01 (q, 2H), 1.40 (s, 6H), 1.28 (t, 3H).

20 РХМС (КТ): 1,81 хв (Метод M); МС (ES+) m/z: 502,28 (МН+).

Приклад 199

{3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-амід 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонової кислоти

25 Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[4-(3-аміно-1,1-диметилпропіл)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (49,0 мг; 0,14 мМ), синтезованого, як в 194(B), використовуючи 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонову кислоту (23,0 мг; 0,14 мМ), HOBt (25,0 мг; 0,19 мМ), EDC (36,0 мг; 0,19 мМ) і TEA (64 мкл; 0,46 мМ) та і в DCM (7 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (98/2-94/6)] і отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини (16 мг, 23 % вихід).

30 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 13.04 (br.s., 1H), 9.99 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.28-8.61 (m, 3H), 7.71 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.03-3.16 (m, 2H), 1.86-1.99 (m, 2H), 1.34 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,69 хв (Метод M); МС (ES+) m/z: 488,34 (МН+).

Приклад 200

35 N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 54(B), з N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду (55,0 мг; 0,15 мМ), синтезованого, як в 198(A), використовуючи ацетилхлорид (25 мкл; 0,35 мМ) і триетиламін (47 мкл; 0,33 мМ) в DCM (3 мл). Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (36,0 мг, 60 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.93 (s, 1H), 7.68 (t, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.51-7.57 (m, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.35 (d, 2H), 2.89 (q, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.30 (s, 6H), 1.23 (t, 3H).

РХМС (КТ): 1,92 хв (Метод M); МС (ES+) m/z: 399,25 (МН+).

45 ТП: 203-206 °C.

Приклад 201

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти

50 Синтезували, як у Прикладі 162, з 6-фтор-1H-піразоло[3,4-b]піридин-3-карбонової кислоти (50,0 мг; 0,28 мМ), використовуючи оксалілхлорид (94,0 мкл; 1,12 мМ) в DCM (5 мл) і потім N-[4-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензамід (82,0 мг; 0,25 мМ), синтезований, як у 26(A), і TEA (85 мкл; 0,61 мМ) в DCM (6 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM/MeOH (99/1-98,5/1,5)], гомогенізували за допомогою DCM і отримували сполуку заголовку у вигляді білої аморфної твердої речовини (33,0 мг, 24 % вихід).

55 ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 14.17 (br.s., 1H), 10.01 (s, 1H), 8.60 (dd, 1H), 7.81 (t, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.01-7.16 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.55 (d, 2H), 1.33 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,29 хв (Метод O); МС (ES+) m/z: 492,51 (МН+).

ТП: 256-258 °C.

Приклад 203

{2-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 50, з N-[3-(2-аміно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (53,0 мг; 0,16 мМ), синтезованого, як у Прикладі 88(A), використовуючи імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонову кислоту (26,0 мг; 0,16 мМ), HOBt (28,0 мг; 0,21 мМ), EDC (40,0 мг; 0,21 мМ) і TEA (49 мкл; 0,35 мМ) та і в DCM (5 мл). Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, DCM – DCM/MeOH (98/2)] і отримували сполуку заголовку у вигляді біло-жовтої аморфної твердої речовини (57 мг, 74 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.02 (s, 1H), 9.40 (dt, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 7.84 (t, 1H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.63 (dd, 1H), 7.54 (d, 1H), 7.39-7.48 (m, 1H), 7.30 (dd, 1H), 7.14-7.22 (m, 1H), 7.03-7.13 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 1.34 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,73 хв (Метод М); МС (ES+) m/z: 473,32 (MH+).

Приклад 204

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-морфолін-4-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш N-[3-бром-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду (100 мг; 0,25 мМ), синтезованого, як в 111(D), морфоліну (26 мкл; 0,30 мМ), трет-бутоксиду калію (12 мг; 0,37 мМ), (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (BINAP; 31 мг; 0,05 мМ) і тріс(добензаліденацетон)паладію (0) (23 мг; 0,02 мМ) в DMF (4 мл) нагрівали при 90 °C 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі і залишок ділили між водою та DCM. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини (4,5 мг, 5 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.68 (s, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.44 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.81 (s, 8H), 1.54 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,47 хв (Метод М); МС (ES+) m/z: 410,22 (MH+).

Приклад 205

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

205(A) 2-[4-аміно-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-феніл]-2-метилпропіонітрил

Суміш 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (67,5 мг; 0,28 мМ), синтезованого, як в 111(C), 1-метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразолу (87,0 мг; 0,42 мМ), карбонату цезію (137 мг; 0,42 мМ) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II) (11 мг; 0,01 мМ) в DMF (4 мл) нагрівали при 80 °C протягом 8 годин. Реакційну суміш розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали гомогензацією і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (43,0 мг, 64 % вихід).

PXMC (КТ): 0,80 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 241,2 (MH+).

205(B) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-[4-аміно-2-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-феніл]-2-метилпропіонітрилу (43,0 мг; 0,18 мМ), синтезованого, як в 205(A), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (43,0 мг; 0,22 мМ) і TEA (35 мкл; 0,25 мМ) в DCM (30 мл). Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білуватої твердої речовини (31,2 мг, 35 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ(ppm): 10.09 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.49-7.55 (m, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 1.65 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,89 хв (Метод М); МС (ES+) m/z: 405,24 (MH+).

Приклад 206

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-тіофен-2-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

206(A) 2-(4-аміно-2-тіофен-2-іл-феніл)-2-метилпропіонітрил

Суміш 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (90,0 мг; 0,37 мМ), синтезованого, як в 111(C), 2-тіофенборинової кислоти (71,0 мг; 0,56 мМ), карбонату цезію (182 мг; 0,56 мМ) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцендихлорпаладію (II) (15 мг; 0,02 мМ) в DMF (4 мл) нагрівали при 100 °C протягом 4 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі і залишок ділили між водою та DCM. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану.

Отриману сполуку в такому вигляді використовували на наступному етапі.

PXMC (КТ): 3,4 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 243,1 (MH+).

206(B) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-тіофен-2-іл-феніл]-3,4-диметоксибензамід

Синтезували, як у Прикладі 1(C), з 2-(4-аміно-2-тіофен-2-іл-феніл)-2-метилпропіонітрилу (89,5 мг; 0,37 мМ), синтезованого, як у 206(A), використовуючи 3,4-диметоксибензоїлхлорид (81,0 мг; 0,41 мМ) і TEA (63 мкл; 0,44 мМ) в DCM (5 мл). Неочищену сполуку очищали

препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді жовтої твердої речовини (48,8 мг, 29 % вихід за два етапи).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7.87 (dd, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47-7.54 (m, 2H), 7.43 (dd, 1H), 7.39 (dd, 1H), 7.19 (dd, 1H), 7.10 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 1.74 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,34 хв (Метод М); МС (ES+) m/z: 407,19 (МН+).

Приклад 212

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-гідрокси-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти

212(A) Складний етиловий ефір ціано-(4-нітрофеніл)-оцтової кислоти

NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 340 мг; 8,51 мМ) додавали порціями до розчину етилціаноацетату (961 мкл; 8,51 мМ) в сухому DMF (10 мл), охолоджували при 0 °C в інертній атмосфері. Через 1 годину додавали розчин 1-фтор-4-нітробензолу (1,00 мл; 7,09 мМ) в діоксані (10 мл), реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували 2 години. Після цього розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали 1N HCl і потім водою. Органічну фазу висушували (Na_2SO_4), фільтрували та концентрували роторним випарником. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (8/2-9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (978 мг, 60 % вихід).

РХМС (КТ): 3,90 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 235,08 (МН+).

212(B) Складний етиловий ефір ціанометил-(4-нітрофеніл)-оцтової кислоти

До розчину складного етилового ефіру ціано-(4-нітрофеніл)-оцтової кислоти (500 мг; 2,13 мМ), синтезованого, як в 212(A), в сухому DMF (10 мл) додавали порціями NaH (60 % дисперсія у мінеральному маслі; 127 мг; 3,19 мМ). Розчин червоного кольору перемішували при КТ протягом 20 хвилин і потім обробляли йодметаном (159 мкл; 2,56 мМ).

Реакційну суміш перемішували при КТ 64 години і розчинник потім видаляли in vacuo. Залишок абсорбували за допомогою DCM, промивали водою, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , петролейний ефір/EtOAc (8/2-1/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді твердої речовини червоного кольору (381 мг, 72 % вихід).

РХМС (КТ): 4,09 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 249,08 (МН+).

212(C) Складний етиловий ефір (4-амінофеніл)-ціанометил-оцтової кислоти

Синтезували, як у Прикладі 1(B), зі складного етилового ефіру ціанометил-(4-нітрофеніл)-оцтової кислоти (381 мг; 1,54 мМ), синтезованого, як в 212(B), використовуючи 10 % Pd/C (10 мг) в MeOH (30 мл). Каталізатор відфільтровували, фільтрат випаровували у вакуумі та отримували сполуку заголовку у вигляді жовтого масла (229 мг, 82 % вихід).

РХМС (КТ): 3,3 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 219,15 (МН+).

212(D) Складний етиловий ефір ціано-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-метил-оцтової кислоти

Суміш 3,4-диметоксибензоїлхлориду (252 мг; 1,26 мМ), складного етилового ефіру ціанометил-(4-нітрофеніл)-оцтової кислоти (229 мг; 1,05 мМ), синтезованого, як в 212(B), і триетиламіну (294 мкл; 2,10 мМ) в сухому DCM (15 мл) перемішували при 80 °C 24 години. Потім реакційну суміш розбавляли DCM, промивали послідовно 1N NaHCO_3 , 1N HCl і водою. Органічний шар висушували над сульфатом натрію та випаровували при зниженому тиску. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді клейкого масла помаранчевого кольору (112 мг, 30 % вихід).

РХМС (КТ): 4,0 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 383,08 (МН+).

212(E) Складний етиловий ефір 2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-[(імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоніл)-аміно]-2-метил-пропіонової кислоти

До розчину складного етилового ефіру ціано-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-метил-оцтової кислоти (90 мг; 0,23 мМ), синтезованого, як в 212(D), в MeOH (50 мл) та у присутності кількох крапель 37 % соляної кислоти додавали 10 % Pd/C (10 мг) і реакційну суміш гідрували при тиску 3,3 бар при КТ 16 годин. Потім відфільтровували каталізатор і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в DCM (10 мл) і додавали TEA (100 мкл; 0,71 мМ), HOBt (38,0 мг; 0,28 мМ), EDC (68,0 мг; 0,35 мМ) та імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонову кислоту (38,0 мг; 0,23 мМ). Суміш перемішували при КТ 16 годин, розбавляли за допомогою DCM, промивали 2M K_2CO_3 , висушували над Na_2SO_4 , фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO_2 , DCM – DCM/MeOH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді твердої речовини помаранчевого кольору (51,0 мг, 41 % вихід).

РХМС (КТ): 3,54 хв (Метод А); МС (ES+) m/z: 531,10 (МН+).

212(F) {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-гідрокси-2-метилпропіл}-амід імідазо[1,2-а]піридин-3-карбонової кислоти

Боргідрид літію (10 мг; 0,19 мМ) додавали до розчину складного етилового ефіру 2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-[(імідазо[1,2-а]піридин-3-карбоніл)-аміно]-2-метил-пропіонової кислоти (51,0 мг; 0,09 мМ), синтезованого, як в 212(E), в сухому THF (5 мл). Реакційну суміш нагрівали при 50 °С 4 години, потім охолоджували до КТ і швидко охолоджували водою. Леткі речовини видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою THF (5 мл) та 1N HCl (5 мл) і кип'ятили протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували in vacuo, ділили між DCM та 2M K₂CO₃. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали препаративною ВЕРХ (Метод Q) і отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (9,0 мг, 19 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 9.53 (d, 1H), 7.97-8.08 (m, 2H), 7.67-7.79 (m, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.48-7.55 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.32-7.47 (m, 2H), 7.05 (dd, 1H), 6.86-7.00 (m, 2H), 3.95 (s, 6H), 3.79-3.92 (m, 2H), 3.53-3.75 (m, 2H), 1.37 (s, 3H).

РХМС (КТ): 1,67 хв (Метод Р); МС (ES+) m/z: 489,61 (МН+).

Приклад 220

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-вінілфеніл]-3,4-диметоксибензамід

220(A) 2-(4-аміно-2-вінілфеніл)-2-метилпропіонітрил

Тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (9,2 мг; каталітична кількість) додавали до дегазованої суміші 2-(4-аміно-2-бромфеніл)-2-метилпропіонітрилу (100 мг; 0,42 М), синтезованого, як в 111(C), 2,4,6-тривінілциклотрибороксанпіридинового комплексу (15 мг; 0,63 мМ) та K₂CO₃ (58,0 мг; 0,42 мМ) в 1,2-диметоксиетані (18 мл) і воді (450 мкл). Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 130 °С протягом 1 години. Додавали DCM і 5 % NaHCO₃, фази відокремлювали і водну фазу екстрагували знову за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували. Неочищений продукт очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (9/1)] і отримували сполуку заголовку у вигляді масла помаранчевого кольору (74,4 мг; 95 % вихід).

РХМС (КТ): 0,94 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 187,1 (МН+).

220(B) N-[4-(ціанодиметилметил)-3-вінілфеніл]-3,4-диметоксибензамід

Суміш 2-(4-аміно-2-вінілфеніл)-2-метилпропіонітрилу (74,0 мг; 0,40 мМ) та 3,4-диметоксибензоїлхлориду (120 мг; 0,60 мМ) у піридині (3 мл) нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 110 °С протягом 1 години. Знову додавали 3,4-диметоксибензоїлхлорид (120 мг; 0,60 мМ) і реакційну суміш нагрівали, як раніше (процедуру повторювали двічі). Потім реакційну суміш розбавляли DCM і промивали послідовно 5 % NaHCO₃, 2N HCl та водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищений продукт очищали хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (9/1-7/3)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (78,0 мг; 56 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.81 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.46-7.59 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.35 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.69 (dd, 1H), 5.48 (dd, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 1.81 (s, 6H).

РХМС (КТ): 2,25 хв (Метод М); МС (ES+) m/z: 351,23 (МН+).

Приклад 221

N-(4-(4-ацетамідо-2-метилбутан-2-іл)-3-(піридин-3-іл)-феніл)-3,4-диметоксибензамід

221(A) 3-(2-бром-4-нітрофеніл)-3-метилбутанамід

До суміші 3-метил-3-(4-нітрофеніл)бутанаміду (683 мг; 3,08 мМ), синтезованого, як в 159(C), і трифторметансульфонату срібла (791 мг; 3,08 мМ) у конц. H₂SO₄ (6,55 мл) та воді (723 мкл) додавали бром (388 мкл), і цю суміш перемішували при КТ 3 години. Потім додавали водний сульфат натрію, осад відфільтровували, чистий розчин двічі екстрагували за допомогою DCM, об'єднані органічні шари висушували (Na₂SO₄), фільтрували та концентрували у вакуумі. В результаті флеш-хроматографії [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (1/1-4/6)] отримували сполуку заголовку у вигляді білої твердої речовини (335 мг; 36 % вихід).

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8.46 (d, 1H), 8.12 (dd, 1H), 7.68 (d, 1H), 4.98-5.29 (m, 2H), 3.06 (s, 2H), 1.68 (s, 6H).

РХМС (КТ): 1,27 хв (Метод D); МС (ES+) m/z: 301,0; 303,0 (М; М+2).

221(B) 3-(2-бром-4-нітрофеніл)-3-метилбутан-1-амін

До розчину 3-(2-бром-4-нітрофеніл)-3-метилбутанаміду (310 мг; 1,03 мМ), синтезованого, як у 221(A), в сухому THF (5 мл) краплями додавали комплекс гібрид бору-THF (1М розчин в THF; 4,12 мл), перемішуючи в атмосфері азоту. Реакційну суміш дефлегмували протягом 6,5 годин, охолоджували при КТ і швидко охолоджували додаванням крапель метанолу. Потім додавали

37 % HCl (1 мл) і цей розчин нагрівали при дефлегмації протягом 2 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок ділили між EtOAc і 2M K₂CO₃. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану у вакуумі. Неочищену сполуку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (98/2)] і отримували

5 сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (240 мг; 81 % вихід).

PXMC (КТ): 1,06 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 287,1; 289,1 (M; M+2).

221(C) N-(3-(2-бром-4-нітрофеніл)-3-метилбутил)-ацетамід

Суміш 3-(2-бром-4-нітрофеніл)-3-метилбутан-1-аміну (144 мг; 0,50 мМ), синтезованого, як у 221(B), ацетилхлориду (53 мкл; 0,75 мМ) і триетиламіну (104 мкл; 0,75 мМ) в DCM (7 мл) 10 перемішували при КТ 1 годину. Реакційну суміш потім розбавляли DCM і промивали 5 % NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали, висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку очищали флеш-хроматографією [SiO₂, петролейний ефір/EtOAc (7/3-3/7)] та отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (116 мг; 71 % вихід).

15 PXMC (КТ): 1,37 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 329,0; 331,0 (M; M+2).

221(D) N-(3-(4-аміно-2-бромфеніл)-3-метилбутил)ацетамід

PtO₂ (10 мг) додавали до розчину N-(3-(2-бром-4-нітрофеніл)-3-метилбутил)-ацетаміду (116 мг; 0,35 мМ), синтезованого, як у 221(C), в MeOH (30 мл). Суміш гідрували при тиску 1,6 бар при КТ 2 години, потім каталізатор видаляли фільтруванням, фільтрат концентрували при 20 зниженому тиску і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (102 мг; 97 % вихід).

PXMC (КТ): 0,92 хв (Метод D); MC (ES+) m/z: 299,2; 301,2 (M; M+2).

221(E) N-(4-(4-ацетамідо-2-метилбутан-2-іл)-3-(піридин-3-іл)-феніл-3,4-диметоксибензамід

Суміш N-(3-(4-аміно-2-бромфеніл)-3-метилбутил)ацетаміду (102 мг; 0,34 мМ), синтезованого, як у 221(D), діетил-(3-піридил)-гідриду бору (75,2 мг; 0,51 мМ), 2M K₂CO₃ (340 мкл; 0,68 мМ) і тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (8,1 мг; 0,007 мМ) у попередньо дегазованому діоксані (10 мл) нагрівали при 100 °C 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі, залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали водою. Органічну фазу висушували (Na₂SO₄), фільтрували та випаровували до сухого стану. Неочищену сполуку частково очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (98/2)]. Отриману сполуку розчиняли у піридині (2 мл) і додавали 3,4-диметоксибензоїлхлорид (74,8 мг; 0,37 мМ). Реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням при 100 °C 1 годину, потім додавали другу порцію 3,4-диметоксибензоїлхлориду (74,8 мг; 0,37 мМ), і реакційну суміш знову нагрівали, як описано раніше. Цю процедуру повторювали двічі і потім піридин видаляли роторним випарником. Залишок абсорбували за допомогою DCM і промивали 2M K₂CO₃. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Неочищену сполуку спочатку очищали іонообмінною хроматографією [SCX, DCM/MeOH (1/1) – MeOH/NH₄OH (98/2)], а потім – флеш-хроматографією [SiO₂, DCM – DCM/MeOH (97/3)] і отримували сполуку заголовку у вигляді блідо-жовтої аморфної твердої речовини (24 мг; 15 % вихід).

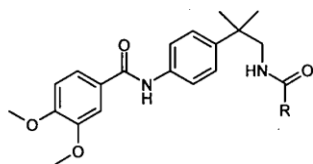
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.60 (dd, 1H), 8.49-8.58 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.45-7.54 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 6.92 (d, 1H), 5.09-5.28 (m, 1H), 3.95 (s, 6H), 2.91-3.23 (m, 2H), 1.89 (s, 3H), 1.51-1.75 (m, 2H), 1.23 (s, 6H).

PXMC (КТ): 1,47 хв (Метод P); MC (ES+) m/z: 462,19 (MH+).

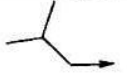
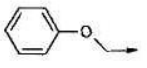
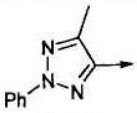
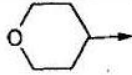

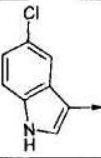
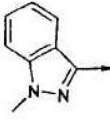
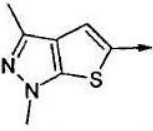
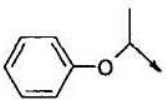
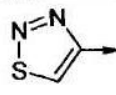
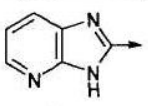
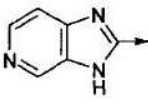
45 Сполуки, наведені в Таблиці 2, були синтезовані згідно з процедурою синтезу, описаною для Прикладу 26(B), з використанням відповідного ацилхлориду.

Таблиця 2

Похідні амідів, синтезовані, як у Прикладі 26



| R | Приклад | Вихід ^a | ТП (°C) | РХМС | | | Зовнішній вигляд | Очищення |
|---|---------|--------------------|------------|-------|--------------------|-------------|---------------------------------------|---|
| | | | | Метод | [MH ⁺] | КТ (хв.) | | |
| | 30 | 53 | | G | 397,1 | 1,98 | Біла аморфна тверда речовина | SCX ^b |
| | 31 | 60 | | G | 433,1 | 2,20 | Біла аморфна тверда речовина | SCX ^b |
| | 32 | 40 | | G | 423,1 | 2,05 | Біла аморфна тверда речовина | SCX ^b |
| | 33 | 55 | | G | 490,1 | 2,56 | Біла аморфна тверда речовина | SCX ^b |
| | 34 | 45 | 149-151 | G | 461,2 | 2,29 | Білий порошок | SCX ^b і наступна кристалі- зація з EtOAc |
| | 35 | 33 | 143-146 | G | 425,2 | 2,20 | Білий порошок | SCX ^b і наступна кристалі- зація з EtOAc |
| | 36 | 49 | 221-225 | G | 434,2 | 1,64 | Білий порошок | SCX ^b |
| | 37 | 86 | | G | 385,2 | 1,88 | Склоподібна тверда речовина | SCX ^b |
| | 38 | 64 | 183-185 | G | 401,2 | 1,90 | Біла тверда речовина | Кристалі- зація з EtOAc |
| | 40 | 87 | 191-194 | G | 451,2 | 2,28 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою Et ₂ O |
| | 41 | 40 | | G | 473,2 | 2,05 | Біла аморфна тверда речовина | Кристалі- зація з EtOAc |
| | 42 | 37 | 180-183 | G | 439,2 | 2,32 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою MeOH |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|----|---------|---|--------|------|---|--|
|  | 46 | 19 | 76-79 | G | 413,2 | 2,15 | Біла тверда речовина | SCX ^b |
|  | 47 | 23 | 159-162 | G | 463,2 | 2,31 | Біла тверда речовина | SCX ^b |
|  | 49 | 37 | 175-178 | G | 514,2 | 2,72 | Білувата тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S) |
|  | 56 | 56 | 169-171 | G | 441,11 | 1,84 | Біла тверда речовина | Кристали- зація з EtOAc |
|  | 57 | 67 | 197-200 | G | 473,08 | 2,38 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 58 | 27 | 224-226 | G | 506,03 | 2,52 | Блідо- коричневий порошок | SCX ^b |
|  | 59 | 34 | | G | 487,09 | 2,38 | Біла аморфна тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод M) |
|  | 61 | 70 | 212-213 | G | 507,16 | 2,16 | Біла тверда речовина | Кристали- зація з EtOAc |
|  | 67 | 35 | | G | 477,20 | 2,39 | Біла аморфна тверда речовина | SCX ^b |
|  | 71 | 51 | | G | 440,97 | 3,19 | Жовта аморфна тверда речовина | SCX ^b |
|  | 213 ^c | 44 | 204-206 | M | 474,21 | 1,72 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 214 | 34 | | M | 474,25 | 1,59 | Світло-жовта аморфна тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH/ TEA (99,0/ 0,5/0,5 – 96/2/2)], з наступною SCX ^b |


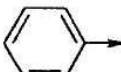
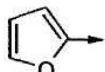
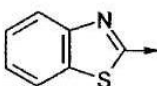
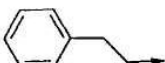
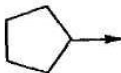
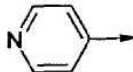

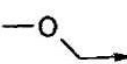

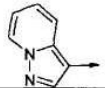

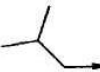
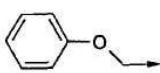
^a: окремий вихід аналітично чистого продукту

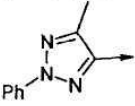
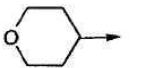

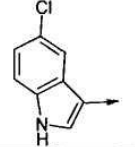
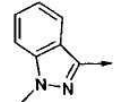
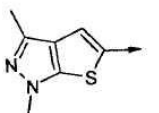
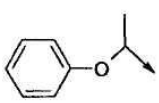
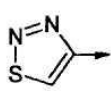
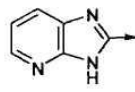
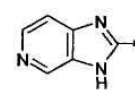
^b: елюйований за допомогою DCM-MeOH (1:1) – MeOH-NH₄OH (9:1)

^c: необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в Pharmazie., (1988), 43, 315-317.

Таблиця 3

Дані NMR (ЯМР) сполук, наведених в Таблиці 2

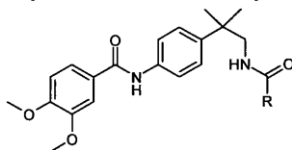
| R | Приклад | Дані NMR |
|---|---------|--|
|  | 30 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.77 (s, 1H), 7.58-7.67 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.33-7.44 (m, 3H), 6.93 (d, 1H), 5.28 (br.s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 1.35 (s, 6H), 1.15-1.26 (m, 1H), 0.88-0.98 (m, 2H), 0.61-0.73 (m, 2H) |
|  | 31 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.77 (s, 1H), 7.57-7.71 (m, 4H), 7.52 (d, 1H), 7.33-7.49 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 5.80 (br.s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 1.43 (s, 6H) |
|  | 32 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.78 (s, 1H), 7.59-7.70 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.38-7.45 (m, 3H), 7.37 (dd, 1H), 7.07 (dd, 1H), 6.93 (d, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.10 (br.s., 1H), 3.97 (d, 6H), 3.63 (d, 2H), 1.41 (s, 6H) |
|  | 33 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.02-8.08 (m, 1H), 7.93-8.01 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.56 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.42 (dd, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.72 (d, 2H), 1.47 (s, 6H) |
|  | 34 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.77 (s, 1H), 7.54-7.61 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.11-7.26 (m, 6H), 6.93 (d, 1H), 5.01 (br.s., 1H), 3.97 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.43 (d, 2H), 2.91 (t, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.25 (s, 6H) |
|  | 35 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.77 (s, 1H), 7.57-7.66 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.11 (br.s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.47 (d, 2H), 2.27-2.48 (m, 1H), 1.62-1.82 (m, 4H), 1.48-1.61 (m, 4H), 1.34 (s, 6H) |
|  | 36 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.59-8.74 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.36-7.45 (m, 4H), 6.91 (d, 1H), 5.99 (br.s., 1H), 3.95 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 3.65 (d, 2H), 1.40 (s, 6H) |
|  | 37 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.78 (s, 1H), 7.56-7.68 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.33-7.38 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.10 (br.s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.48 (d, 2H), 2.11 (q, 2H), 1.34 (s, 6H), 1.09 (4, 3H) |
|  | 38 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.32 (s, 1H), 7.59-7.68 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.30-7.38 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 6.31 (br.s., 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.47 (d, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.33 (s, 6H) |
|  | 40 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d ppm 9.99 (s, 1H), 8.22 (t, 1H), 7.79-7.93 (m, 2H), 7.66-7.74 (m, 2H), 7.62 (dd, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34-7.44 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 3H), 7.08 (d, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.46 (d, 2H), 1.31 (s, 6H) |
|  | 41 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.37-8.53 (m, 1H), 8.11-8.22 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.40 (d, 1H), 7.29-7.37 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.86-6.93 (m, 1H), 5.53 (t, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.68 (d, 2H), 1.44 (s, 6H) |
|  | 42 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.77 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.40 (dd, 1H), 7.36 (m, 2H), 6.93 (d, 1H), 5.10 (t, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.96 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.04-2.21 (m, 1H), 1.68-1.84 (m, 2H), 1.45-1.66 (m, 4H), 1.35 (s, 6H), 0.91-1.18 (m, 2H) |
|  | 46 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.74 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.32-7.41 (m, 2H), 6.94 (d, 1H), 5.06 (br.s., 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.49 (d, 2H), 1.97-2.15 (m, 1H), 1.87-1.97 (m, 2H), 1.35 (s, 6H), 0.90 (d, 6H) |
|  | 47 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.74 (s, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (dd, 1H), 7.32-7.35 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.25 (m, 2H), 6.99-7.05 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.31 (br.s., 1H), 4.46 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.50 (d, 2H), 1.32 (s, 6H) |

| | | |
|---|------|---|
|  | 49 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.93-8.02 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.61-7.71 (m, 2H), 7.52 (d, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.41 (dd, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.31-7.36 (m, 1H), 6.94 (d, 1H), 6.69 (t, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.65 (d, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.44 (s, 6H) |
|  | 56 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.72 (s, 1H), 7.58-7.73 (m, 2H), 7.45-7.51 (m, 2H), 7.28-7.33 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.32 (t, 1H), 3.95-4.03 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.40 (d, 2H), 3.30 (td, 2H), 2.08-2.27 (m, 1H), 1.49-1.76 (m, 4H), 1.27 (s, 6H) |
|  | 57 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.58 (s, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.06-7.23 (m, 3H), 6.96-7.04 (m, 2H), 6.88 (d, 1H), 5.58 (t, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 3.37-3.55 (m, 2H), 2.34-2.43 (m, 1H), 1.45-1.57 (m, 2H), 1.30 (d, 6H), 1.06-1.16 (m, 1H) |
|  | 58 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 9.84 (br.s., 1H), 8.45 (s, 1H), 7.64-7.73 (m, 2H), 7.53 (d, 2H), 7.48 (dd, 1H), 7.35-7.42 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 7.16 (dd, 1H), 6.91 (d, 1H), 6.57 (d, 1H), 6.09 (t, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.63 (d, 2H), 1.39 (s, 6H) |
|  | 59 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.33 - 8.40 (m, 1 H), 7.77 (s, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.44 - 7.50 (m, 2 H), 7.35 - 7.43 (m, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 6.84 - 6.90 (m, 1 H), 4.05 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.71 (d, 2 H), 1.45 (s, 6 H) |
|  | 61 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.80 (s, 1 H), 7.62 - 7.71 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.41 - 7.46 (m, 2 H), 7.39 - 7.43 (m, 1 H), 7.12 (s, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 5.62 (t, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.89 (s, 3 H), 3.65 (d, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.42 (s, 6 H) |
|  | 67 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.72 (s, 1 H), 7.46 - 7.60 (m, 3 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.28 - 7.35 (m, 2 H), 7.15 (m, 2 H), 6.97 - 7.06 (m, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 6.72 - 6.85 (m, 2 H), 6.15 (t, 1 H), 4.62 (q, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.57 (dd, 1 H), 3.28 (dd, 1 H), 1.51 (d, 3 H), 1.30 (s, 3 H), 1.19 (s, 3 H) |
|  | 71 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 9.16 (s, 1 H), 8.67 (s, 1 H), 7.62 - 7.70 (m, 2 H), 7.49 - 7.52 (m, 1 H), 7.47 (d, 1 H), 7.29 - 7.41 (m, 3 H), 6.88 (d, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.68 (d, 2 H), 1.39 (s, 6 H) |
|  | 213° | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ 353K) d ppm 9.78 (s, 1 H), 8.37 - 8.56 (m, 1 H), 7.99 (br. s., 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 3.87 (d, 6 H), 3.62 (d, 2 H), 1.39 (s, 6 H) |
|  | 214 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ 353K) d ppm 13.09 (s, 1 H), 9.77 (s, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.01 (t, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.57 (d, 1 H), 7.51 - 7.59 (m, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.63 (d, 2 H), 1.38 (s, 6 H) |

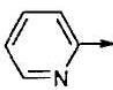
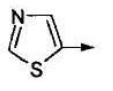
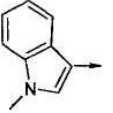
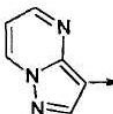
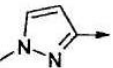
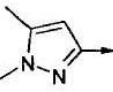
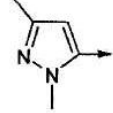
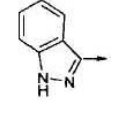
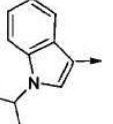
Сполуки, наведені в Таблиці 4, були синтезовані згідно з процедурою синтезу, описаною для Прикладу 50, з використанням відповідних карбонових кислот.

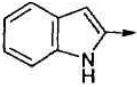
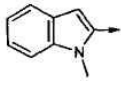
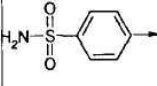
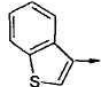
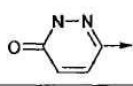
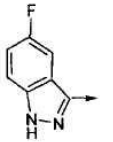
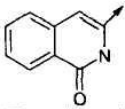
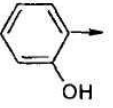
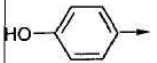
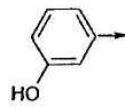
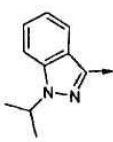
Таблиця 4

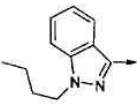
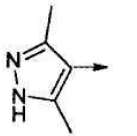
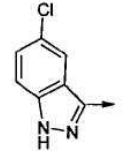
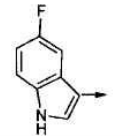
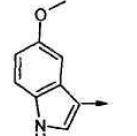
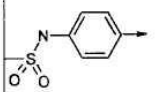
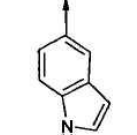
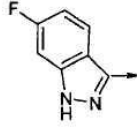
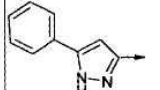
Похідні аміду, синтезовані, як у Прикладі 50

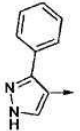
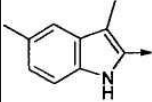
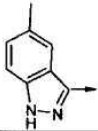
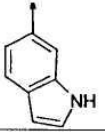
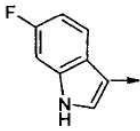
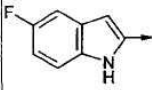
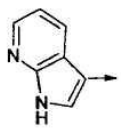
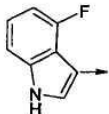
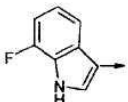


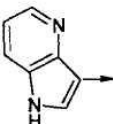
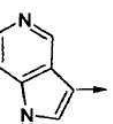
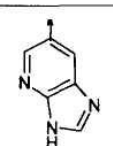
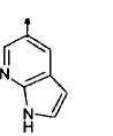
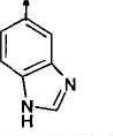
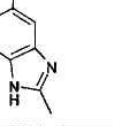
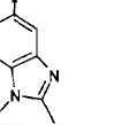
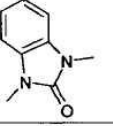
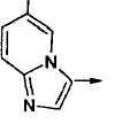
| R | Приклад | Вихід ^a | ТП (°C) | РХМС | | | Зовнішній вигляд | Очищення |
|---|---------|--------------------|------------|-------|--------|------------|--|---|
| | | | | Метод | [МН+] | КТ (хв) | | |
| | 51 | 33 | 162-165 | G | 482,1 | 1,79 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S) |
| | 55 | 12 | 112-115 | G | 440,1 | 1,66 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S) |
| | 62 | 64 | 183-187 | G | 436,20 | 2,22 | Білий порошок | Кристали- зація з EtOAc |
| | 63 | 22 | | G | 483,07 | 2,18 | Блідо-жовта аморфна тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод Q) |
| | 64 | 42 | | G | 497,06 | 1,98 | Біла аморфна тверда речовина | SCX ^b |
| | 65 | 17 | | G | 440,10 | 2,06 | Блідо-жовта аморфна тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод Q) |
| | 66 | 7 | | G | 423,14 | 1,59 | Біла аморфна тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S)] |
| | 68 | 9 | | G | 452,15 | 2,06 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S) |
| | 69 | 21 | | G | 434,18 | 1,64 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S) |
| | 70 | 31 | | G | 439,09 | 2,17 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S) |
| | 72 | 67 | 189-190 | G | 439,09 | 2,16 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
| | 73 | 73 | 210-212 | G | 437,14 | 1,64 | Біла тверда речовина | Кристали- зація з EtOAc |

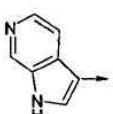
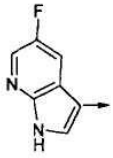
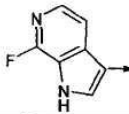
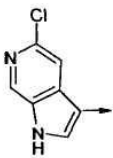
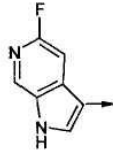
| | | | | | | | | |
|---|-----|----|---------|---|--------|------|--|---|
|  | 74 | 35 | | G | 434,18 | 2,18 | Жовта склоподібна тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод Т) |
|  | 76 | 53 | | G | 440,10 | 1,94 | Біла аморфна тверда речовина | SCX ^b |
|  | 81 | 30 | | G | 486,15 | 2,27 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (97/3)] з наступною препара- тивною ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 82 | 51 | 224-226 | G | 474,31 | 2,01 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |
|  | 83 | 76 | 175-176 | G | 437,35 | 1,96 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |
|  | 85 | 64 | 96-98 | G | 451,36 | 2,03 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |
|  | 86 | 37 | 210-211 | G | 451,36 | 2,03 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |
|  | 87 | 42 | 214-216 | G | 473,30 | 2,23 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |
|  | 105 | 49 | | G | 514,31 | 2,45 | Біла аморфна тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM- DCM/MeOH (99/1)] |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|----|---------|---|--------|------|---------------------------------------|--|
|  | 106 | 71 | 234-236 | G | 472,16 | 2,32 | Біла тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM- DCM/MeOH (99/1)] з наступною кристаліза- цією з EtOAc |
|  | 108 | 17 | 176-178 | G | 486,30 | 2,51 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою DCM |
|  | 115 | 95 | 237-239 | G | 512,22 | 1,89 | Біла тверда речовина | Фільтрація з реакційної системи |
|  | 116 | 70 | 145-147 | G | 489,19 | 2,44 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 117 | 22 | 241-243 | G | 451,22 | 1,79 | Блідо- жовта тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 119 ^c | 26 | | G | 491,21 | 2,29 | Жовта тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (50/1)] |
|  | 124 | 61 | 228-229 | G | 500,24 | 2,07 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомогою EtOAc/Et ₂ O (1/1) |
|  | 129 | 64 | 140-141 | G | 449,20 | 2,35 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 130 | 21 | | G | 449,20 | 1,93 | Біла аморфна тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод S) |
|  | 134 | 15 | | G | 449,27 | 1,97 | Біла аморфна тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод R) |
|  | 135 | 99 | | G | 515,25 | 2,64 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , гексан/EtOAc (9/1-6/4)] |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|----|---------|---|--------|------|--|--|
|  | 136 | 92 | | G | 529,26 | 2,77 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , гексан/EtOAc (9/1-6/4)] |
|  | 137 | 31 | | G | 451,29 | 1,74 | Біла аморфна тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM- DCM/MeOH (95/5)] |
|  | 138 ^c | 30 | | G | 507,24 | 2,41 | Блідо- жовта аморфна тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , петролейний ефір-петро- лейний ефір/ EtOAc (1/1)] |
|  | 139 ^d | 66 | 134-135 | G | 490,14 | 2,21 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 140 ^d | 28 | 208-209 | G | 502,12 | 2,13 | Блідо- жовта тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 141 | 10 | | G | 526,23 | 2,98 | Білувата тверда речовина | Осадження з водної фази |
|  | 142 | 51 | | G | 472,23 | 2,13 | Біла тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |
|  | 143 ^c | 19 | | G | 491,15 | 2,31 | Жовта тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (99/1)] |
|  | 144 | 46 | | G | 499,16 | 2,28 | Блідо- жовта тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2 – 95/5)] |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|----|---------|---|--------|------|---|---|
|  | 145 | 16 | | G | 499,16 | 2,27 | Білий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2 – 95/5)] |
|  | 146 | 51 | | G | 500,24 | 2,59 | Жовтий порошок | Хромато- графія [SiO ₂ , петролейний ефір/EtOAc (8/2 – 7/3)] |
|  | 171 ^c | 37 | | G | 487,24 | 2,28 | Жовта аморфна тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , петролейний ефір/EtOAc (95/5 – 1/1)] |
|  | 172 | 84 | | G | 472,23 | 2,13 | Біла аморфна тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc/Et ₂ O (1/1) |
|  | 175 ^e | 56 | 206-208 | G | 490,07 | 2,24 | Біла тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , петролейний ефір/EtOAc (6/4)] |
|  | 176 | 83 | 230-232 | G | 490,14 | 2,47 | Біла тверда речовина | Фільтрація з реакційної системи |
|  | 178 ^f | 31 | | G | 473,32 | 1,73 | Білувата аморфна тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM- DCM/MeOH (9/1)] з наступною гомогеніза- цією за до- могою EtOAc |
|  | 179 ^e | 43 | | G | 490,32 | 2,21 | Біла аморфна тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою EtOAc |
|  | 180 ^e | 54 | 155-158 | G | 490,23 | 2,21 | Біла тверда речовина | Фільтрація з реакційної системи |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|----|--|---|--------|------|--------------------------------------|--|
|  | 181 ^f | 48 | | G | 473,26 | 1,69 | Світло-жовта аморфна тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , петролейний ефір/EtOAc (7/3)- EtOAc] |
|  | 182 ^f | 13 | | G | 473,21 | 1,62 | Світло-жовта аморфна тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , DCM/MeOH/ TEA (97/ 2,5/0,5 – 97/2,5/1)], |
|  | 189 | 23 | | M | 488,34 | 1,69 | Біла тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2 – 94/6)] |
|  | 202 | 62 | | O | 473,54 | 1,99 | Білий порошок | Фільтрація з реакційної системи |
|  | 207 | 8 | | M | 473,27 | 1,61 | Біла тверда речовина | Препаративна ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 208 | 17 | | M | 487,26 | 1,62 | Біла тверда речовина | Препаративна ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 209 | 61 | | M | 501,31 | 1,64 | Блідо-жовта тверда речовина | Препаративна ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 210 | 32 | | M | 517,30 | 1,91 | Біла тверда речовина | Препаративна ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 211 | 50 | | M | 491,24 | 1,81 | Білувата тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , DCM-DCM/MeOH (95/5)] |

| | | | | | | | | |
|--|------------------|----|--|---|--------|------|-------------------------------------|--|
|  | 215 ^f | 31 | | M | 473,26 | 1,61 | Біла аморфна тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , EtOAc/MeOH + 0,5% NH ₄ OH (99/1 – 96/5)] з наступною SCX ^b |
|  | 216 ^f | 71 | | M | 491,24 | 1,99 | Блідо-жовта аморфна тверда речовина | Гомогенізація за допомогою EtOAc/Et ₂ O (1/1) |
|  | 217 ^g | 35 | | M | 491,24 | 1,94 | Блідо-жовта аморфна тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , DCM/MeOH + 0,5% NH ₄ OH (99,5/0,5-98/2)] |
|  | 218 ^h | 46 | | M | 507,24 | 1,92 | Блідо-жовта аморфна тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , петролейний ефір/EtOAc (9/1 – 8/2)] з наступною SCX ^b |
|  | 219 ^h | 59 | | O | 491,52 | 2,09 | Білувата аморфна тверда речовина | Хроматографія [SiO ₂ , петролейний ефір/EtOAc (9/1 – 8/2)] з наступною SCX ^b |

^a: окремий вихід аналітично чистого продукту

^b: елюйований за допомогою DCM-MeOH (1:1) – MeOH-NH₄OH (9:1)

^c: необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *J. Med. Chem.* (2000), 43, 1 pg 41.

^d: необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *Chem. Pharm. Bull.*, (1995), 43, 11, 1912-1930.

^e: необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *J. Med. Chem.* (1990), 33, 2777-2784 and *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.* (1999), 34, 2, 93-106.

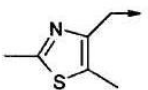
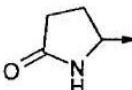
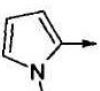
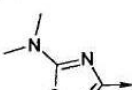
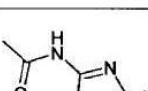
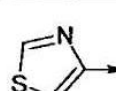
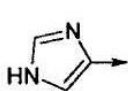
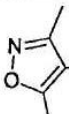
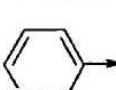
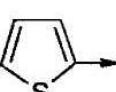
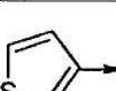
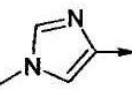
^f: необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *Heterocycles* (1999), 50, 2, 1065-1080 and *Synthesis* (2000), 4, 549-556.

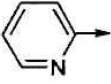
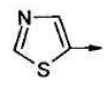
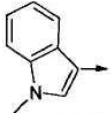
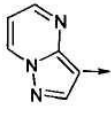
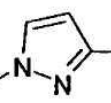
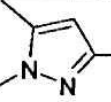
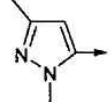
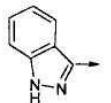
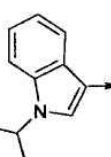
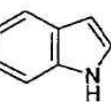
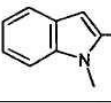
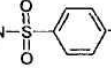
^g: необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *JOC* (2002), 67, 2345-2347, *Biorg. Med. Chem.* (1999), 7, 921-932 and *Synthesis* (2000), 4, 549-556.

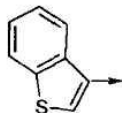
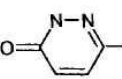
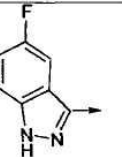
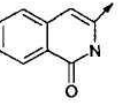
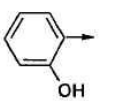
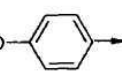
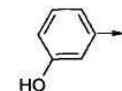
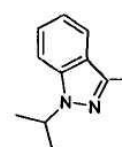
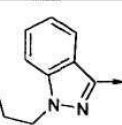
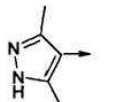
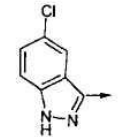
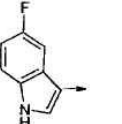
^h: необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *J. Heterocyclic Chem.* (1992), 29, 359-367, *Biorg. Med. Chem.* (1999), 7, 921-932 and *Synthesis* (2000), 4, 549-556.

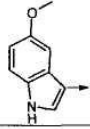
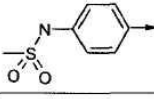

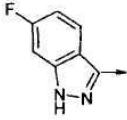
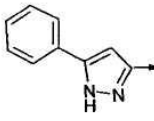
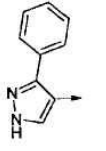
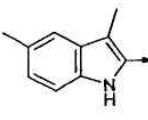
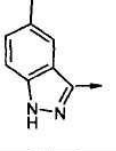
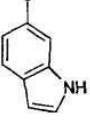
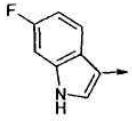
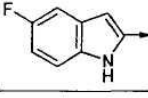
Таблиця 5

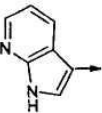
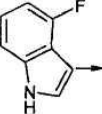
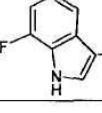
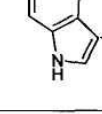
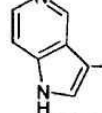
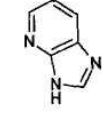
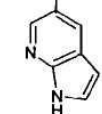
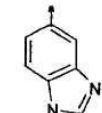
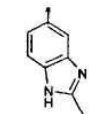
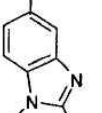
Дані NMR (ЯМР) сполук, наведених в Таблиці 4

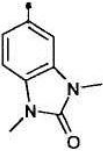
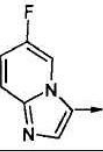
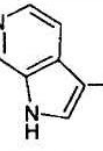
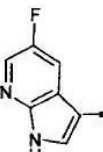
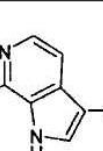
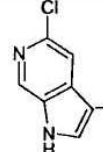
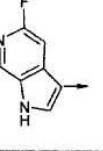
| R | Приклад | Дані NMR |
|---|---------|--|
|  | 51 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ +TFA) d ppm 10.00 (s, 1 H), 7.68 (d, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.54 - 7.60 (m, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.30 (d, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (s, 2 H), 3.28 (d, 2 H), 2.57 (s, 3 H), 2.27 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H) |
|  | 55 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.93 (br. s., 1 H), 7.59 (m, 2 H), 7.49 - 7.54 (m, 1 H), 7.43 (d, 1 H), 7.31 (m, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 6.00 (br. s., 1 H), 5.76 (br. s., 1 H), 3.99 - 4.09 (m, 1 H), 3.97 (br. s., 6 H), 3.29 - 3.62 (m, 2 H), 2.33 - 2.54 (m, 1 H), 2.20 - 2.33 (m, 2 H), 1.93 - 2.15 (m, 1 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 62 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.77 (s, 1 H), 7.60 - 7.70 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.37 - 7.47 (m, 3 H), 6.93 (d, 1 H), 6.65 - 6.72 (m, 1 H), 6.27 (dd, 1 H), 6.01 (dd, 1 H), 5.58 (t, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.92 (s, 3 H), 3.57 (d, 2 H), 1.40 (s, 6 H) |
|  | 63 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.77 (s, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.56 (br. s., 1 H), 7.51 (d, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.40 (dd, 1 H), 7.29 (s, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.58 (d, 2 H), 3.12 (s, 6 H), 1.42 (s, 6 H) |
|  | 64 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 10.84 (s, 1 H), 8.70 (s, 1 H), 7.63 (s, 1 H), 7.56 - 7.62 (m, 2 H), 7.45 - 7.53 (m, 2 H), 7.30 - 7.42 (m, 2 H), 6.91 (d, 1 H), 6.72 - 6.81 (m, 1 H), 3.93 (s, 6 H), 3.56 (d, 2 H), 2.23 (s, 3 H), 1.37 (s, 6 H) |
|  | 65 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.68 (d, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.75 (s, 1 H), 7.59 - 7.68 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.40 - 7.47 (m, 2 H), 7.41 (dd, 1 H), 7.28 (br. s., 1 H), 6.93 (d, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.67 (d, 2 H), 1.42 (s, 6 H) |
|  | 66 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.44 (s, 1 H), 7.62 (m, 2 H), 7.55 (d, 1 H), 7.49 - 7.54 (m, 2 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.01 (br. s., 1 H), 6.89 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.91 (s, 3 H), 3.58 (d, 2 H), 1.36 (s, 6 H) |
|  | 68 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.69 (s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.44 - 7.51 (m, 2 H), 7.33 (m, 2 H), 6.88 (d, 1 H), 5.44 (t, 1 H), 3.92 (s, 3 H), 3.90 (s, 3 H), 3.57 (d, 2 H), 2.38 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H), 1.35 (s, 6 H) |
|  | 69 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 9.13 (s, 1 H), 8.71 (s, 1 H), 8.51 (dd, 1 H), 7.79 - 7.92 (m, 1 H), 7.60 (d, 2 H), 7.37 - 7.53 (m, 2 H), 7.22 - 7.26 (m, 2 H), 7.16 - 7.22 (m, 1 H), 6.79 (d, 1 H), 6.59 (t, 1 H), 3.81 (s, 3 H), 3.79 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.26 (s, 6 H) |
|  | 70 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 8.86 (s, 1 H), 7.65 (m, 2 H), 7.44 - 7.53 (m, 2 H), 7.35 (dd, 1 H), 7.32 (m, 2 H), 7.25 (dd, 1 H), 6.94 (dd, 1 H), 6.86 (d, 1 H), 5.83 - 5.97 (m, 1 H), 3.89 (s, 3 H), 3.87 (s, 3 H), 3.53 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 72 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.80 (s, 1 H), 7.70 (dd, 1 H), 7.62 - 7.68 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.36 - 7.48 (m, 3 H), 7.30 (dd, 1 H), 7.21 (dd, 1 H), 6.93 (d, 1 H), 5.62 (t, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.63 (d, 2 H), 1.41 (s, 6 H) |
|  | 73 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) d ppm 7.84 (s, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.51 (d, 1 H), 7.48 (d, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 3 H), 7.34 (d, 1 H), 7.04 (t, 1 H), 6.92 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.71 (s, 3 H), 3.61 (d, 2 H), 1.40 (s, 6 H) |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 74 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.48 (ddd, 1 H), 8.12 - 8.25 (m, 1 H), 7.92 - 8.07 (m, 1 H), 7.79 - 7.86 (m, 1 H), 7.56 - 7.71 (m, 2 H), 7.52 (d, 2 H), 7.42 - 7.47 (m, 2 H), 7.36 - 7.43 (m, 2 H), 6.93 (d, 1 H), 3.97 (s, 3 H), 3.96 (s, 3 H), 3.68 (d, 2 H), 1.43 (s, 6 H) |
|  | 76 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.88 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.83 (s, 1 H), 7.59 - 7.73 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.38 - 7.43 (m, 2 H), 6.94 (d, 1 H), 5.80 (t, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.97 (s, 3 H), 3.65 (d, 2 H), 1.43 (s, 6 H) |
|  | 81 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 7.94 - 8.07 (m, 2 H), 7.66 - 7.78 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.34 - 7.51 (m, 4 H), 7.10 - 7.23 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.81 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 82 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 9.27 (dd, 1 H), 8.66 (dd, 1 H), 8.53 (s, 1 H), 7.84 (t, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.22 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.58 (d, 2 H), 1.36 (s, 6 H) |
|  | 83 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.02 (s, 1 H), 7.74 (d, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.31 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.59 (d, 1 H), 3.86 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.47 (d, 2 H), 1.28 (s, 6 H) |
|  | 85 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.21 (t, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.38 (d, 1 H), 3.84 (d, 6 H), 3.72 (s, 3 H), 3.45 (d, 2 H), 2.24 (s, 3 H), 1.26 (s, 6 H) |
|  | 86 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.09 (t, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.37 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 6.54 (s, 1 H), 3.88 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.36 - 3.42 (m, 2 H), 2.13 (s, 3 H), 1.28 (s, 6 H) |
|  | 87 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.47 (s, 1 H), 10.02 (s, 1 H), 8.14 (d, 1 H), 7.67 - 7.81 (m, 2 H), 7.49 - 7.67 (m, 4 H), 7.33 - 7.49 (m, 3 H), 7.23 (ddd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.56 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 105 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.00 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.04 (dt, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.48 - 7.58 (m, 3 H), 7.42 (m, 2 H), 7.04 - 7.21 (m, 3 H), 4.77 (spt, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 1.48 (d, 6 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 106 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.49 (br. s., 1 H), 9.99 (br. s., 1 H), 8.14 (t, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.57 - 7.65 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.30 - 7.48 (m, 3 H), 7.11 - 7.21 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.02 (ddd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 108 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.23 (t, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.50 (dd, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.26 (ddd, 1 H), 7.04 - 7.15 (m, 2 H), 7.00 (s, 1 H), 3.90 (s, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.47 (d, 2 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 115 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 7.81 - 7.99 (m, 4 H), 7.69 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.36 - 7.44 (m, 4 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.47 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 116 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.21 - 8.27 (m, 2 H), 8.19 (t, 1 H), 7.90 - 8.11 (m, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.28 - 7.50 (m, 4 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 1.35 (s, 6 H) |
|  | 117 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.29 (br. s., 1 H), 10.01 (s, 1 H), 7.81 (d, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 3 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 6.94 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.28 (s, 6 H) |
|  | 119 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.65 (br. s., 1 H), 10.01 (s, 1 H), 7.77 (dd, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.58 - 7.69 (m, 3 H), 7.54 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.31 (td, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.55 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 124 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.73 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.52 (t, 1 H), 8.22 (d, 1 H), 7.66 - 7.81 (m, 4 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.40 (d, 2 H), 7.27 (s, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 129 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ 353 K) δ ppm 11.70 (br. s., 1 H), 9.76 (s, 1 H), 8.22 (t, 1 H), 7.77 - 7.90 (m, 1 H), 7.66 - 7.77 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.37 - 7.43 (m, 2 H), 7.34 (ddd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.78 - 6.96 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.57 (d, 2 H), 1.35 (s, 6 H) |
|  | 130 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ 353 K) δ ppm 9.75 (s, 1 H), 7.66 - 7.71 (m, 2 H), 7.55 - 7.66 (m, 4 H), 7.44 (td, 1 H), 7.35 - 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 6.70 - 6.83 (m, 2 H), 3.86 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 134 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d 328 K) δ ppm 8.06 (br. s., 1 H), 7.61 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.46 (dd, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.19 (t, 1 H), 7.03 - 7.13 (m, 1 H), 6.95 - 6.99 (m, 1 H), 6.90 - 6.95 (m, 2 H), 5.68 (t, 1 H), 3.96 (s, 3 H), 3.94 (s, 3 H), 3.62 (d, 2 H), 1.42 (s, 6 H) |
|  | 135 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.02 (s, 1 H), 8.06 - 8.19 (m, 1 H), 7.68 - 7.83 (m, 3 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.38 - 7.50 (m, 4 H), 7.26 (ddd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 4.91 - 5.15 (m, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.55 (d, 2 H), 1.50 (d, 6 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 136 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.01 (s, 1 H), 8.14 (dt, 1 H), 7.69 - 7.79 (m, 3 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.38 - 7.48 (m, 3 H), 7.25 (ddd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 4.44 (t, 2 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.55 (d, 2 H), 1.70 - 1.91 (m, 2 H), 1.33 (s, 6 H), 1.14 - 1.31 (m, 2 H), 0.87 (t, 3 H) |
|  | 137 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.41 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.42 - 7.56 (m, 2 H), 7.36 (m, 2 H), 6.90 (d, 1 H), 5.30 - 5.41 (m, 1 H), 3.94 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.61 (d, 2 H), 2.26 (s, 6 H), 1.38 (s, 6 H) |
|  | 138 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.49 (s, 1 H), 8.29 - 8.37 (m, 1 H), 7.60 - 7.71 (m, 2 H), 7.52 (d, 1 H), 7.48 (dd, 1 H), 7.37 - 7.45 (m, 3 H), 7.26 - 7.31 (m, 1 H), 6.91 (d, 1 H), 6.79 - 6.88 (m, 1 H), 3.95 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.67 (d, 2 H), 1.41 (s, 6 H) |
|  | 139 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.60 (d, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.66 - 7.80 (m, 3 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.60 (t, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.31 - 7.48 (m, 3 H), 7.07 (d, 1 H), 6.98 (ddd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.47 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 140 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.36 (d, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 7.96 (d, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.52 - 7.57 (m, 2 H), 7.47 (t, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.29 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 6.76 (dd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.74 (s, 3 H), 3.47 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 141 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.02 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.06 (t, 1 H), 7.76 (m, 2 H), 7.69 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.22 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.45 (d, 2 H), 3.04 (s, 3 H), 1.30 (s, 6 H) |
|  | 142 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.25 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.05 (d, 1 H), 7.96 (t, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.56 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.31 - 7.47 (m, 4 H), 7.07 (d, 1 H), 6.51 (td, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 143 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.37 (br. s., 1 H), 10.01 (s, 1 H), 8.14 (ddd, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.42 (m, 2 H), 7.39 (dd, 1 H), 7.12 (ddd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.55 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 144 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.57 (br. s., 1 H), 10.01 (s, 1 H), 7.67 - 7.84 (m, 4 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.29 - 7.51 (m, 6 H), 7.11 (br. s., 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 1.31 (s, 6 H) |
|  | 145 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.57 (br. s., 1 H), 10.01 (s, 1 H), 7.68 - 7.83 (m, 4 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.29 - 7.50 (m, 6 H), 7.11 (br. s., 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 1.31 (s, 6 H) |
|  | 146 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.03 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 7.67 - 7.77 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.32 - 7.38 (m, 1 H), 7.31 - 7.34 (m, 1 H), 7.25 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.01 (dd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.54 (d, 2 H), 2.37 (s, 3 H), 2.36 (s, 3 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 171 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.34 (br. s., 1 H), 10.01 (s, 1 H), 7.92 (s, 1 H), 7.72 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.46 - 7.56 (m, 3 H), 7.42 (m, 2 H), 7.23 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.56 (d, 2 H), 2.42 (s, 3 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 172 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.30 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.02 (t, 1 H), 7.82 - 7.90 (m, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.50 - 7.65 (m, 3 H), 7.43 - 7.49 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 6.47 (ddd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 175 | ¹ H NMR (300 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 8.54 (br. s., 1 H), 7.82 (s, 1 H), 7.67 (m, 2 H), 7.57 (dd, 1 H), 7.52 - 7.55 (m, 2 H), 7.46 (m, 2 H), 7.43 (dd, 1 H), 7.07 (dd, 1 H), 6.87 - 7.01 (m, 2 H), 5.58 (t, 1 H), 3.99 (s, 3 H), 3.98 (s, 3 H), 3.72 (d, 2 H), 1.46 (s, 6 H) |
|  | 176 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.61 (d, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.20 (t, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.31 - 7.46 (m, 4 H), 7.13 (d, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 7.02 (td, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |

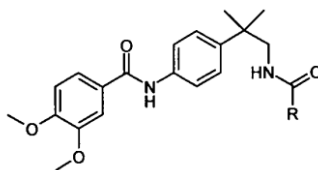
| | | |
|---|-----|---|
|  | 178 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.02 (d, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.35 (dd, 1 H), 8.25 (dd, 1 H), 8.16 (d, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.65 - 7.71 (m, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.15 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.47 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 179 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.89 (br. s., 1 H), 10.00 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.22 - 7.36 (m, 2 H), 7.13 (td, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.87 (dd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.54 (d, 2 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 180 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.00 (d, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.09 (d, 1 H), 7.86 (d, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.61 - 7.66 (m, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 6.88 - 7.16 (m, 3 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 181 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.86 (br. s., 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.84 (t, 1 H), 8.34 (dd, 1 H), 8.11 (d, 1 H), 7.88 (dd, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.63 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.44 (m, 2 H), 7.20 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.60 (d, 2 H), 1.37 (s, 6 H) |
|  | 182 | ¹ H NMR (300 MHz, MeOD) δ ppm 9.19 (d, 1 H), 8.25 (d, 1 H), 8.00 (s, 1 H), 7.66 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.54 - 7.59 (m, 2 H), 7.51 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.93 (s, 3 H), 3.93 (s, 3 H), 3.65 (s, 2 H), 1.45 (s, 6 H) |
|  | 189 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 13.04 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.80 (s, 1 H), 8.28 - 8.61 (m, 3 H), 7.71 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.39 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.03 - 3.16 (m, 2 H), 1.86 - 1.99 (m, 2 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 202 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.83 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.64 (d, 1 H), 8.36 (d, 1 H), 8.21 (t, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.50 - 7.56 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 6.54 (ddd, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 207 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.00 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.01 - 8.19 (m, 2 H), 7.49 - 7.76 (m, 6 H), 7.41 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 208 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.33 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.07 (t, 1 H), 7.91 (s, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.44 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 209 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.09 (t, 1 H), 8.00 (d, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.68 (dd, 1 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.49 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.75 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 2.54 (s, 3 H), 1.33 (s, 6 H) |

| | | |
|---|------------------|---|
|  | 210 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 8.06 (t, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.56 - 7.66 (m, 3 H), 7.53 (d, 1 H), 7.40 (m, 2 H), 7.18 (d, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 3.36 (s, 3 H), 3.35 (s, 3 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 211 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 9.99 (s, 1 H), 9.35 - 9.45 (m, 1 H), 8.40 (s, 1 H), 8.25 - 8.37 (m, 1 H), 7.74 - 7.81 (m, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.60 (td, 1 H), 7.49 - 7.56 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (d, 6 H), 3.49 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 215 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.97 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.77 (d, 1 H), 8.11 - 8.26 (m, 2 H), 7.90 (dd, 1 H), 7.65 - 7.75 (m, 3 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 216 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.21 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.28 (d, 1 H), 8.25 (dd, 1 H), 8.10 (dd, 1 H), 7.77 (t, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.47 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 217 ^h | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 12.54 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 7.87 (dd, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.66 - 7.76 (m, 3 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 218 ⁱ | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 12.16 (s, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.60 (d, 1 H), 8.34 (s, 1 H), 7.93 (d, 1 H), 7.80 (t, 1 H), 7.71 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.48 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 219 ⁱ | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 12.08 (br. s., 1 H), 9.99 (s, 1 H), 8.40 (t, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.74 - 7.82 (m, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.49 (dd, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 6 H), 3.47 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |

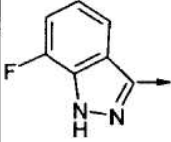
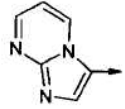
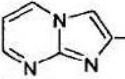
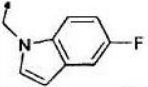
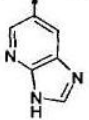
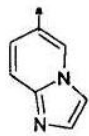
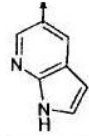
Сполуки, наведені в Таблиці 6, були синтезовані згідно з процедурою синтезу, описаною для Прикладу 112, з використанням відповідних карбонових кислот.

Таблиця 6

Похідні аміду, синтезовані, як у Прикладі 112



| R | Приклад | Вихід ^a | ТП (°C) | РХМС | | | Зовнішній вигляд | Очищення |
|---|------------------|--------------------|-------------|-------|--------|------------|--|---|
| | | | | Метод | [МН+] | КТ (хв) | | |
| | 123 ^d | 15 | | G | 473,24 | 1,96 | Біла тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , EtOAc] |
| | 126 | 99 | 94-96 | G | 486,23 | 2,16 | Біла тверда речовина | Не потрібна |
| | 127 | 44 | | G | 437,28 | 1,88 | Біла аморфна тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (97/3)] |
| | 128 | 29 | 260- 262 | G | 500,24 | 2,12 | Біла тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою MeOH |
| | 147 ^d | 38 | | G | 473,24 | 1,92 | Світло- жовта тверда речовина | Гомогені- зація за допомо- гою iPr ₂ O з наступною хроматогра- фією [SiO ₂ , DCM/MeOH (95/5)] |
| | 148 | 58 | | G | 437,15 | 1,73 | Біла тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , EtOAc/ MeOH (98/2)] |
| | 149 | 51 | | G | 472,16 | 2,13 | Біла тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |

| | | | | | | | | |
|---|------------------|----|-------------|---|--------|------|---------------------------------------|---|
|  | 150 ^c | 8 | | G | 491,15 | 2,13 | Жовта клейка тверда речовина | Хромато- графія [SiO ₂ , DCM/MeOH (98/2)] |
|  | 185 ^e | 26 | | M | 474,20 | 1,68 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 186 ^e | 8 | | N | 474,18 | 2,61 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 187 | 43 | | M | 504,23 | 2,13 | Біла тверда речовина | Кристалі-зація з MeOH |
|  | 189 | 25 | | M | 474,20 | 1,61 | Біла тверда речовина | Препара- тивна ВЕРХ (Метод Q) |
|  | 190 | 38 | 194- 196 | M | 473,19 | 1,64 | Білувата тверда речовина | Кристалізація з EtOH/MeOH (9/1) |
|  | 202 | 61 | | M | 473,12 | 1,80 | Біла тверда речовина | Кристалі-зація з MeOH |

^a окремий вихід аналітично чистого продукту

^b елюйований за допомогою DCM-MeOH (1 1) – MeOH-NH₄OH (9 1)

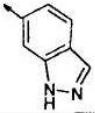
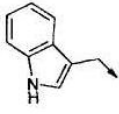
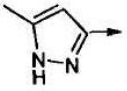
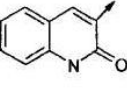
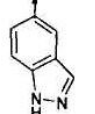
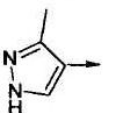
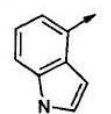
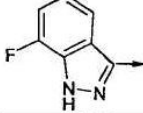
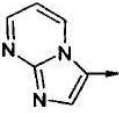
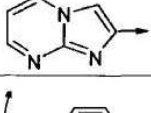
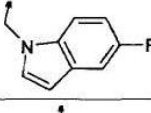
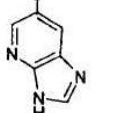
^c необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *J Med Chem*, (2000), 43, 1 pg 41

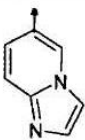
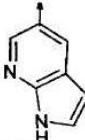
^d необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *Chem Pharm Bull*, (1995), 43, 11, 1912-1930

^e необхідна карбонова кислота була синтезована згідно з процедурою, описаною в *Eur J Med Chem* (1991), 26 pg 13

Таблиця 7

Дані NMR (ЯМР) сполук, наведених в Таблиці 6

| R | Приклад | Дані NMR |
|---|---------|---|
|  | 123 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.28 (s, 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.30 (t, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.79 (d, 1 H), 7.70 (d, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.48 - 7.57 (m, 2 H), 7.41 (d, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.50 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 126 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆ 353 K) δ ppm 10.56 (br. s., 1 H), 9.73 (s, 1 H), 7.59 - 7.69 (m, 3 H), 7.57 (d, 1 H), 7.45 - 7.53 (m, 1 H), 7.34 (dt, 1 H), 7.16 - 7.29 (m, 2 H), 7.02 - 7.14 (m, 3 H), 6.90 - 6.98 (m, 1 H), 6.97 (ddd, 1 H), 3.87 (s, 3 H), 3.86 (s, 3 H), 3.53 (d, 2 H), 3.30 (d, 2 H), 1.20 (s, 6 H) |
|  | 127 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.80 (br. s., 1 H), 10.01 (s, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.38 (m, 2 H), 7.18 (br. s., 1 H), 7.08 (d, 1 H), 6.34 (br. s., 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.45 (d, 2 H), 2.22 (s, 3 H), 1.28 (s, 6 H) |
|  | 128 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.33 (br. s., 1 H), 10.00 (br. s., 1 H), 9.82 (t, 1 H), 8.81 (s, 1 H), 7.92 (dd, 1 H), 7.71 (d, 2 H), 7.58 - 7.67 (m, 2 H), 7.53 (d, 1 H), 7.34 - 7.46 (m, 3 H), 7.21 - 7.33 (m, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.59 (d, 2 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 147 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 13.22 (br. s., 1 H), 10.00 (s, 1 H), 8.08 - 8.35 (m, 3 H), 7.78 (dd, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.49 - 7.58 (m, 2 H), 7.41 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.83 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.33 (s, 6 H) |
|  | 148 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.58 - 12.81 (m, 1 H), 9.99 (s, 1 H), 7.81 (br. s., 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.43 - 7.56 (m, 2 H), 7.37 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.38 (d, 2 H), 2.14 - 2.44 (m, 3 H), 1.27 (s, 6 H) |
|  | 149 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 11.23 (br. s., 1 H), 10.00 (s, 1 H), 7.68 - 7.78 (m, 3 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.50 (dt, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.38 (t, 1 H), 7.31 (dd, 1 H), 7.03 - 7.16 (m, 2 H), 6.55 - 6.65 (m, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.53 (d, 2 H), 1.35 (s, 6 H) |
|  | 150 | ¹ H NMR (300 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 7.98 (d, 1 H), 7.63 - 7.71 (m, 2 H), 7.60 (dd, 1 H), 7.56 (d, 1 H), 7.46 - 7.53 (m, 2 H), 7.16 - 7.24 (m, 1 H), 7.13 (ddd, 1 H), 7.06 (d, 1 H), 3.91 (s, 6 H), 3.67 (s, 2 H), 1.44 (s, 6 H) |
|  | 185 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.99 (s, 1 H), 9.68 (dd, 1 H), 8.68 (dd, 1 H), 8.50 (s, 1 H), 8.38 (t, 1 H), 7.70 (m, 2 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.24 (dd, 1 H), 7.07 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.49 (d, 2 H), 1.34 (s, 6 H) |
|  | 186 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.02 (s, 1 H), 8.97 (dd, 1 H), 8.62 (dd, 1 H), 8.29 (s, 1 H), 7.76 (t, 1 H), 7.72 (d, 2 H), 7.62 (dd, 1 H), 7.54 (d, 1 H), 7.42 (d, 2 H), 7.12 (dd, 1 H), 7.08 (d, 1 H), 3.85 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.55 (d, 2 H), 1.32 (s, 6 H) |
|  | 187 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 10.91 (br. s., 1 H) 9.99 (s, 1 H) 7.46 - 7.78 (m, 5 H) 7.24 - 7.36 (m, 4 H) 7.20 (d, 1 H) 7.08 (d, 1 H) 6.89 (td, 1 H) 3.85 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 3.48 (s, 2 H) 3.26 (d, 2 H) 1.18 (s, 6 H) |
|  | 189 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 12.84 (br. s., 1 H) 9.99 (s, 1 H) 8.77 (d, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.26 - 8.45 (m, 2 H) 7.70 (m, 2 H) 7.61 (dd, 1 H) 7.53 (d, 1 H) 7.41 (m, 2 H) 7.07 (d, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 3.51 (d, 2 H) 1.34 (s, 6 H) |

| | | |
|---|-----|---|
|  | 190 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.24 (t, 1 H), 9.98 (s, 1 H), 8.73 (dd, 1 H), 8.08 (d, 1 H), 7.98 (dd, 1 H), 7.69 (m, 2 H), 7.63 (d, 1 H), 7.61 (dd, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 7.43 (m, 2 H), 7.07 (d, 1 H), 7.05 (d, 1 H), 3.84 (s, 3 H), 3.84 (s, 3 H), 3.66 (d, 2 H), 1.39 (s, 6 H) |
|  | 202 | ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) ppm 11.83 (br. s., 1 H) 9.99 (s, 1 H) 8.64 (d, 1 H) 8.36 (d, 1 H) 8.20 (t, 1 H) 7.70 (m, 2 H) 7.61 (dd, 1 H) 7.49 - 7.57 (m, 2 H) 7.41 (m, 2 H) 7.07 (d, 1 H) 6.54 (d, 1 H) 3.84 (s, 3 H) 3.84 (s, 3 H) 3.50 (d, 2 H) 1.34 (s, 6 H) |

Приклади композицій

Типові приклади рецептур для запропонованої композиції є такими:

1) Таблетки

Сполуки загальної

формули I

5-50 мг

Дикальцію фосфат

20 мг

Лактоза

30 мг

Тальк

10 мг

Стеарат магнію

5 мг

Картопляний крохмаль

за бажанням

200 мг

5 2) Суспензія

Водну суспензію для перорального введення готують таким чином, що кожний 1 мілілітр містить 1-5 мг одного з описаних прикладів, 50 мг карбоксиметилцелюлози натрію, 1мг бензоату натрію, 500 мг сорбіту і за бажанням 1 мл води.

3) Для ін'єкцій

10 Парентеральну композицію готують, розмішуючи 1,5 мас. % запропонованого активного інгредієнта в 10 об. % пропіленгліколю та води.

4) Мазь

Сполуки загальної

формули I

5-1000 мг

Стеариловий спирт

3 г

Ланолін

5 г

Вазелін

15 г

Вода

за бажанням 100

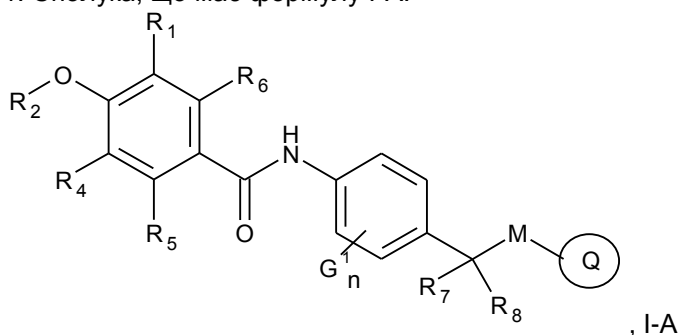
г

В межах об'єму винаходу допустимі розумні варіації. Для фахівців у цій галузі зрозуміло, що описаний таким чином винахід можна змінювати багатьма способами.

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що має формулу I-A:



20

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

R₁ позначає незалежно O-(C₁-C₆)алкіл, O-(C₂-C₆)алкініл, O-(C₂-C₆)алкеніл, O-(C₃-C₇)циклоалкіл та O-алкілциклоалкіл,

R_2 позначає незалежно водень, OH, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкініл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_{10}) алкілциклоалкіл, (C_1-C_6) гетероциклоалкіл, (C_1-C_6) алкілгетероарил, (C_1-C_6) алкіларил або (C_1-C_6) алкіл-CN;

R_1 та R_2 згідно з вищенаведеними визначеннями можна поєднувати для утворення гетероциклоалکیلного кільця;

R_4 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_0-C_6) алкілу-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_1-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

R_5 , R_6 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_1-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

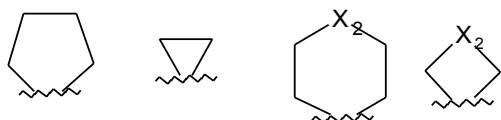
G^1 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_1-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалکیلного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщують 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);

R_9 , R_{10} , R_{11} кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

n позначає ціле число від 1 до 4, за умови, що, коли $n > 1$, групи G^1 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_7 та R_8 незалежно позначають необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_6) алкілгало, (C_0-C_6) алкіларил, (C_1-C_6) алкіл-O-(C₀-C₆)алкіл, (C_0-C_6) алкілгетероарил, (C_0-C_6) алкілгетероциклоалкіл, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, або R_7 та R_8 можуть разом утворювати (C_3-C_6) циклоалکیلну або гетероциклоалکیلну групу формули:



X_2 незалежно вибрано з групи, що складається з CH₂, O, S, SO₂;

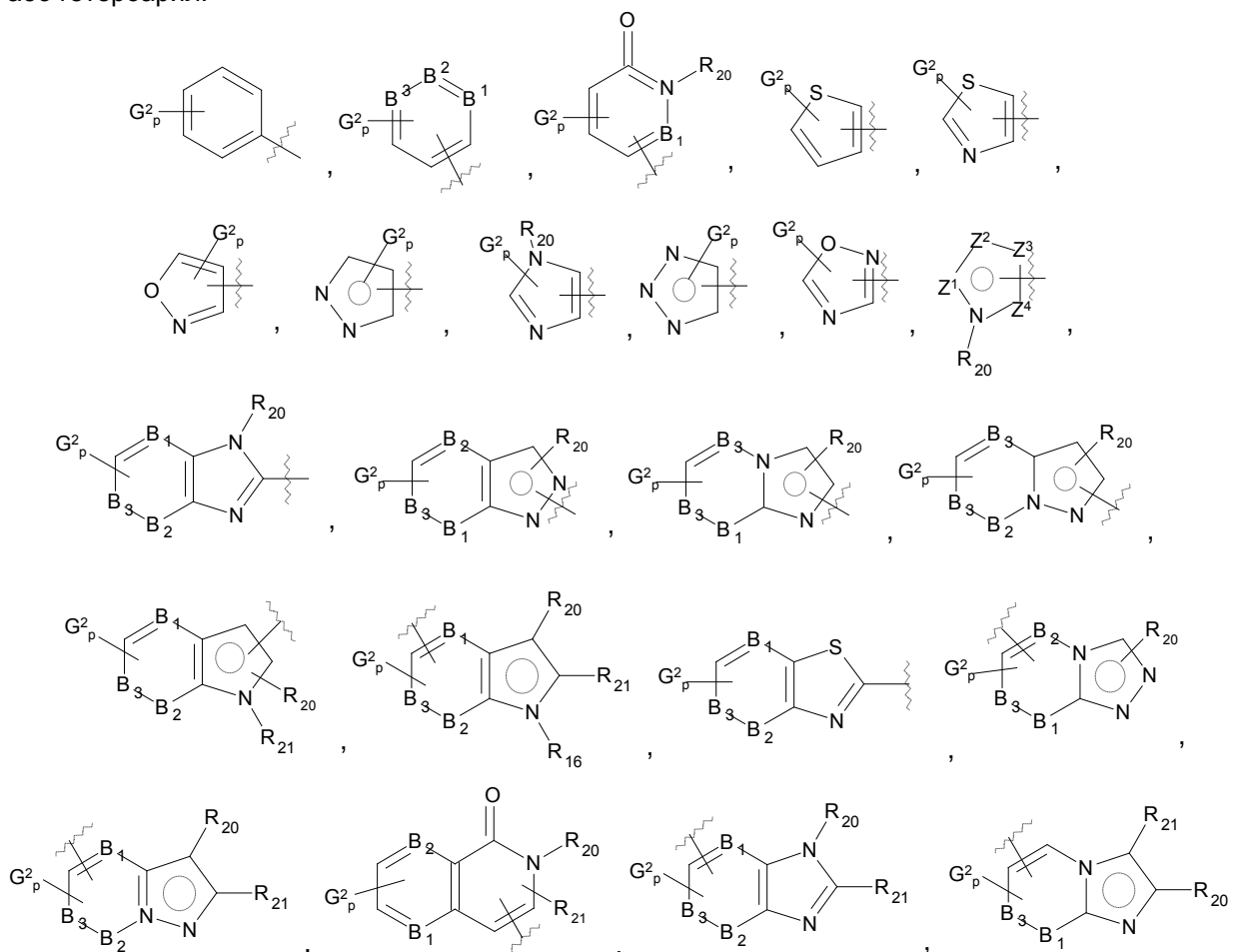
M незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного замісника, вибраного з (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) алкіл-O-(C₀-

C_6 алкілу, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂-S(=O)₂-(C₀-C₆)алкілу, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂C(=O)-(C₀-C₆)алкілу, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₂-(C₀-C₆)алкілу або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₂-C(=O)-NR₁₃-(C₀-C₆)алкілу;

5 причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного, гетероциклоалкільного кільця;

R₁₂ та R₁₃ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу;

10 Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче - арил або гетероарил:



15 групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₀-C₆)алкіл-OR₁₄, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкілгало-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкеніл-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5

незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли p>1, групи G² можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу;

Z¹, Z², Z³ та Z⁴ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G^{2p};

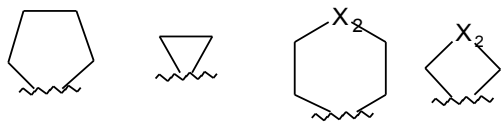
B¹, B² та B³ кожне незалежно вибрано з групи, що складається з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G^{2p};

будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

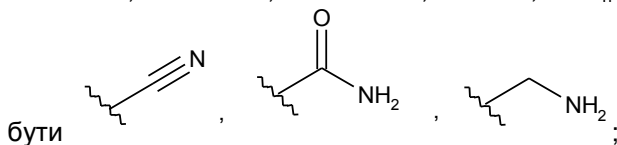
при цьому сполука формули I-A включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери;

з наступними застереженнями:

якщо R₇ та R₈, кожне незалежно, вибрані з необов'язково заміщеного (C₁-C₄)алкілу або можуть разом утворювати (C₃-C₆)циклоалкіл або гетероциклоалкілну групу формули:



, а G¹ⁿ виявляють собою водень, то не може



бути

якщо R₇ та R₈ представляють одночасно CH₃, то M-Q не можуть представляти CH₃;

R₇ та R₈ не можуть представляти одночасно (C₀-C₆)алкіларил, (C₀-C₆)алкілгетероарил;

якщо n>1, групи G¹ⁿ не можуть представляти одночасно OH;

якщо R₇, R₈ та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C₁-C₄)алкіл, то Q не може бути H;

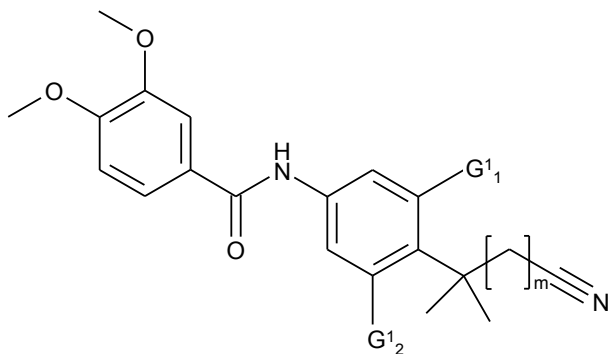


якщо R₇, R₈ представляють , з даного винаходу виключаються наступні сполуки:

3,4-диметокси-N-[4-[1-[(4-метоксифеніл)аміно]карбоніл]циклопентил]феніл]-бензамід;

N-[4-(1-ціаноциклопентил)феніл]-3,4-диметоксибензамід.

2. Сполука за п. 1, що має формулу I-A2-a:



, I-A2-a

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

G¹¹ та G¹² кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C₁-C₆)алкілу, (C₀-C₆)алкілгало, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₃-C₆)циклоалкілу, (C₀-C₆)алкіл-(C₃-C₈)циклоалкілу, (C₂-

C_6)алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉,

гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

m позначає ціле число від 0 до 2;

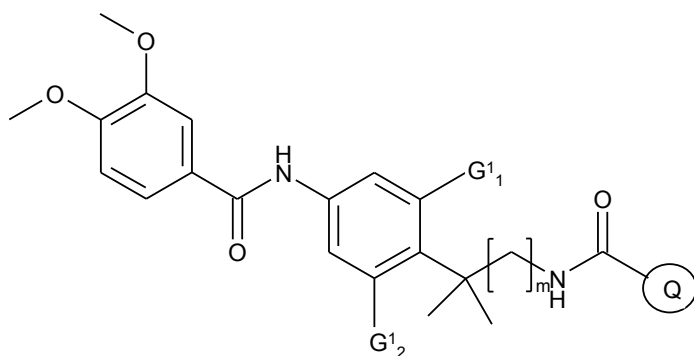
будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

при цьому сполука формули I-A2-a1 включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери;

з наступними застереженнями:

коли G¹₁ та G¹₂ представляють одночасно водень, то m не може дорівнювати 0.

3. Сполука за п. 1, що має формулу I-A2-b:



, I-A2-b

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

G¹₁ та G¹₂ кожна незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉,

гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу); при цьому

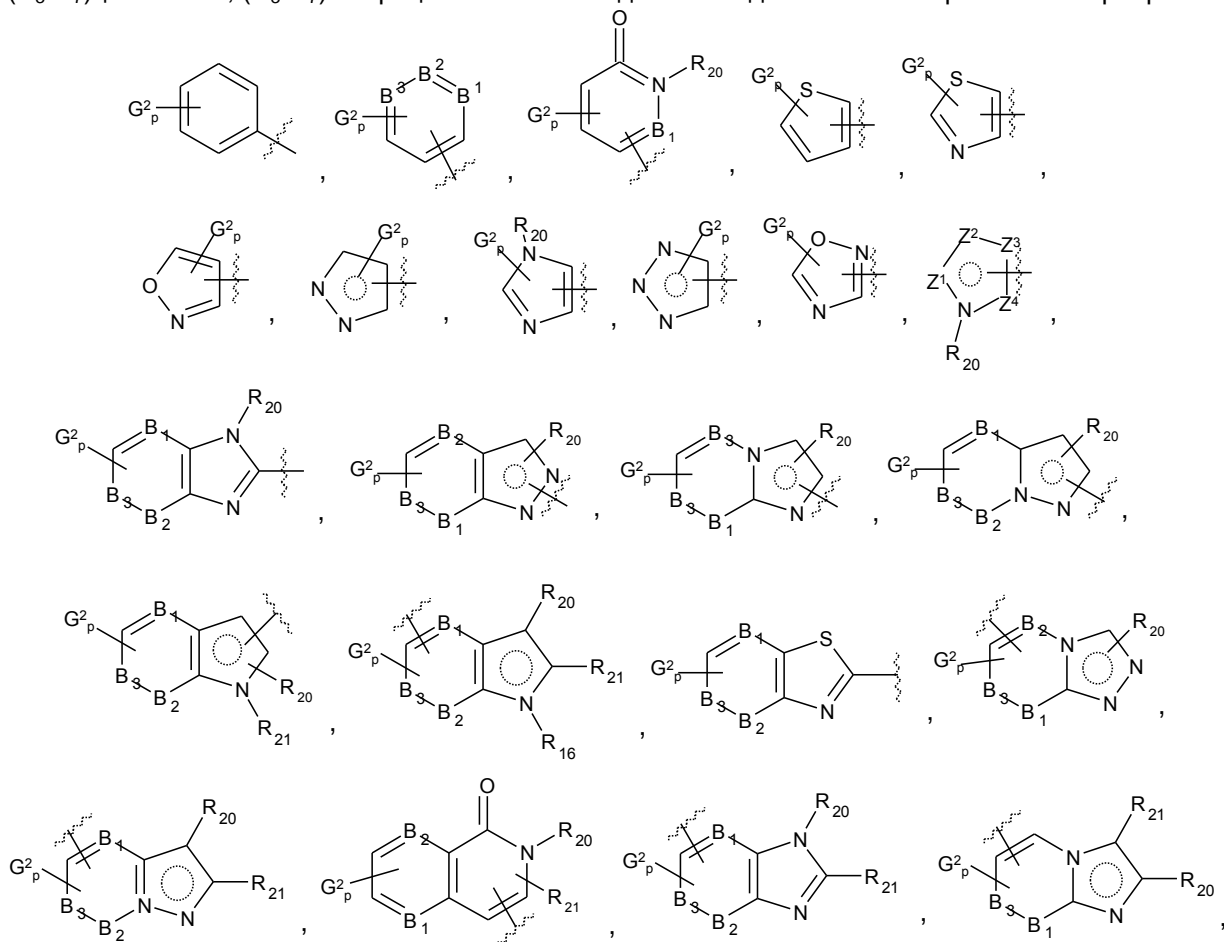
необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(гетероарилалкілу);

R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-

алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);

m позначає ціле число від 0 до 2;

Q позначає незалежно необов'язково заміщений (C₁-C₆)алкіл, (C₀-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкілгало, (C₃-C₇)циклоалкіл, (C₃-C₇)гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче - арил або гетероарил:



- групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₀-C₆)алкіл-OR₁₄, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкілгало-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкеніл-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} та R_{21} кожен незалежно вибрано з групи, що складається з

водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкіл- $N((C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу;

Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, $-C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який

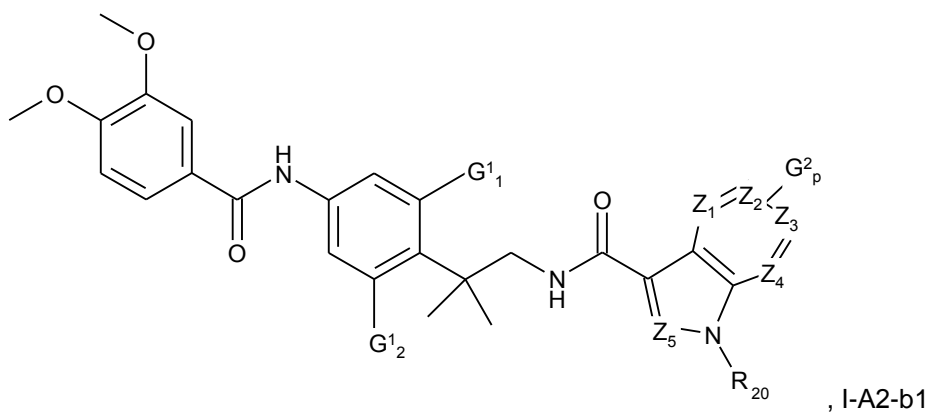
може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

B^1 , B^2 та B^3 кожне незалежно вибрано з групи, що складається з $-C-$ або $-N-$, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

при цьому сполука формули I-A2-b1 включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

4. Сполука за п. 3, яка має формулу I-A2-b1:



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

G^1_1 та G^1_2 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл- OR_9 , (C_0-C_6) алкіл- NR_9R_{10} , (C_0-C_6) алкіл- NR_9COR_{10} , (C_0-C_6) алкіл- $NR_9SO_2R_{10}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{11}CONR_{10}R_9$, (C_0-C_6) алкіл- SR_9 , (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2NR_{10}R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-(C_1-C_6)$, (C_0-C_6) алкіл- $C(O)-O-R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)NR_{10}R_9$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=NR_{10})R_9$ або (C_0-C_6) алкіл- $C(=NOR_{10})R_9$, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу;

причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), O (гетероциклоалкілу), $N(C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, $N((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або $N((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), O -арилалкілу, O -гетероарилалкілу, $N((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_0-C_3)$ арилалкілу) або $N((C_0-C_6)$ алкіл)(гетероарилалкілу);

R_9 , R_{10} , R_{11} кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), $N(C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, $N((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або $N((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- OR_{14} , $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл- OR_{14} , (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкілгало- OR_{17} , (C_3-C_6) алкініл- OR_{17} , (C_3-C_6) алкеніл- OR_{17} , $(C_0-$

C_6 алкіл-S- R_{17} , O-(C_2 - C_6)алкіл-S- R_{17} , (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)- R_{17} , O-(C_2 - C_6)алкіл-S(=O)- R_{17} , (C_0 - C_6)алкіл-S(=O) $_2$ - R_{17} , O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O) $_2$ - R_{17} , (C_0 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ R $_{18}$, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ R $_{18}$, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O) $_2$ -NR $_{17}$ R $_{18}$, (C_0 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ -S(=O) $_2$ R $_{18}$, O-(C_1 - C_6)алкіл-S(=O) $_2$ -NR $_{17}$ R $_{18}$, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ -S(=O) $_2$ R $_{18}$, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-NR $_{17}$ R $_{18}$, (C_0 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ C(=O)R $_{18}$, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-NR $_{17}$ R $_{18}$, O-(C_2 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ C(=O)-R $_{18}$, (C_0 - C_6)алкіл-OC(=O)-R $_{17}$, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-OR $_{17}$, O-(C_2 - C_6)алкіл-OC(=O)-R $_{17}$, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-O-R $_{17}$, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-R $_{17}$, O-(C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-R $_{17}$, (C_0 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ C(=O)-OR $_{18}$, (C_0 - C_6)алкіл-O-C(=O)-NR $_{17}$ R $_{18}$ або (C_0 - C_6)алкіл-NR $_{17}$ -C(=O)-NR $_{18}$ R $_{19}$; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, O-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгало, O-(C_3 - C_6)алкінілу, O-(C_3 - C_6)алкенілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкілу, O-(C_1 - C_6)алкілгетероарилу, O-(C_1 - C_6)алкіларилу, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-(C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

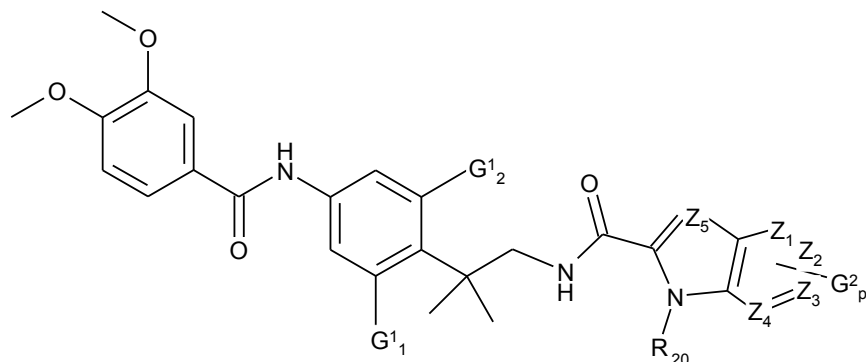
R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} та R_{20} кожену незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгало, (C_1 - C_6)алкіл-CN, (C_1 - C_6)алкіл-O-(C_0 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкіл-N((C_0 - C_6)алкілу) $_2$, (C_1 - C_6)алкіл-C(=O)-O-(C_0 - C_6)алкілу, (C_1 - C_6)алкілгетероциклоалкілу, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_2 - C_6)алкенілу, (C_3 - C_7)циклоалкілу, (C_3 - C_7)циклоалкіл-(C_1 - C_6)алкілу, гетероарилу, (C_1 - C_6)алкілгетероарилу, арилу;

Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 кожену незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C= або -N-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

Z^5 незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ; будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

при цьому сполука формули I-A2-b1 включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

5. Сполука за п. 3, яка має формулу I-A2-b2:



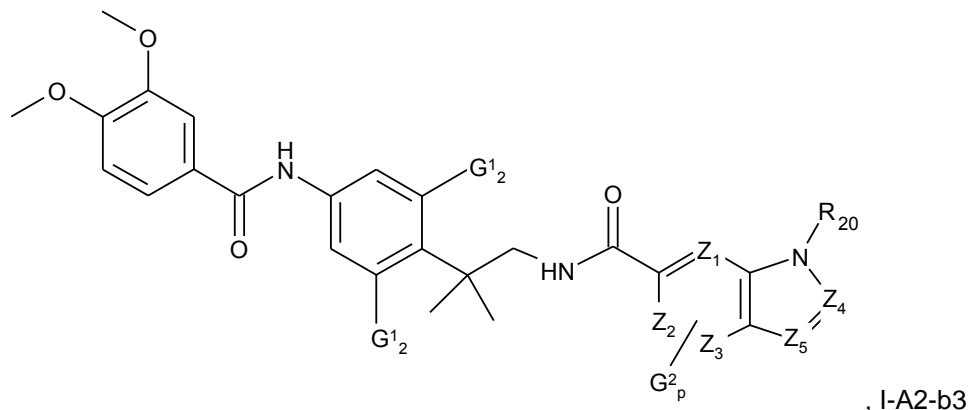
або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

G^1_1 та G^1_2 кожену незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0 - C_6)алкіл-CN, (C_1 - C_6)алкілу, (C_0 - C_6)алкілгало, (C_3 - C_6)циклоалкілу, (C_0 - C_6)алкіл-(C_3 - C_8)циклоалкілу, (C_2 - C_6)алкенілу, (C_2 - C_6)алкінілу, (C_0 - C_6)алкіл-OR $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-NR $_9$ R $_{10}$, (C_0 - C_6)алкіл-NR $_9$ COR $_{10}$, (C_0 - C_6)алкіл-NR $_9$ SO $_2$ R $_{10}$, (C_0 - C_6)алкіл-NR $_{11}$ CONR $_{10}$ R $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-SR $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O)R $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O) $_2$ R $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-S(=O) $_2$ NR $_{10}$ R $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)-O-(C_1 - C_6), (C_0 - C_6)алкіл-C(O)-O-R $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-C(=O)NR $_{10}$ R $_9$, (C_0 - C_6)алкіл-C(=NR $_{10}$)R $_9$ або (C_0 - C_6)алкіл-C(=NOR $_{10}$)R $_9$,

гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу;

причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1 - C_6)алкілу, O-(C_0 - C_6)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C_0 - C_6 алкілу) $_2$, N((C_0 - C_6)алкіл)((C_3 - C_7)циклоалкілу) або N((C_0 - C_6)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця, причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1 - C_6)алкілу, O-(C_0 - C_6)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C_0 - C_6)алкіл)((C_0 - C_3)арилалкілу) або N((C_0 - C_6)алкіл)(гетероарилалкілу);

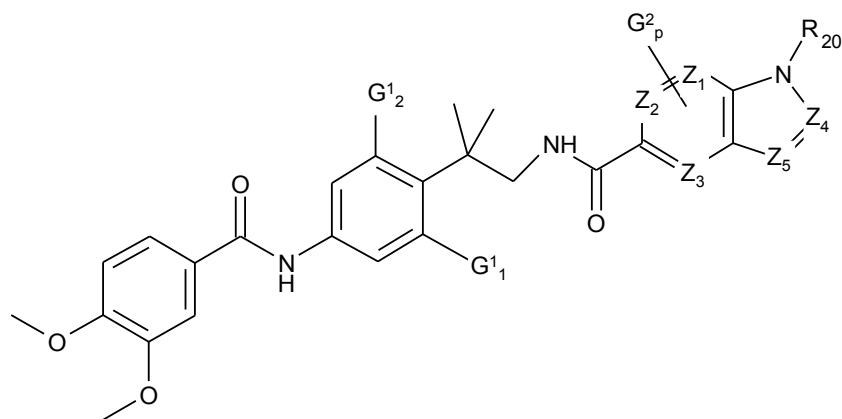
- R_9 , R_{10} , R_{11} кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N (C_0-C_6) -алкілу₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);
- групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_2-C_6) алкіл-OR₁₄, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкілгало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)R₁₈, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O- (C_2-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, O- (C_2-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, O- (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)R₁₇, O- (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_1-C_6) алкілгало, O- (C_3-C_6) алкінілу, O- (C_3-C_6) алкенілу, O- (C_3-C_7) циклоалкілу, O- (C_1-C_6) алкілгетероарилу, O- (C_1-C_6) алкіларилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O- (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;
- p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;
- R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} та R_{20} кожна незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N $((C_0-C_6)$ алкілу)₂, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу;
- Z^1 , Z^2 , Z^3 та Z^4 кожна незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C= або -N-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;
- Z^5 незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;
- будь-яке, N або S, несуче кільце, може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;
- при цьому сполука формули I-A2-b2 включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.
6. Сполука за п. 3, яка має формулу I-A2-b3:



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

G^1 та G^2 кожна незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу,

- (C₂-C₆)алкінілу, (C₀-C₆)алкіл-OR₉, (C₀-C₆)алкіл-NR₉R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉COR₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-SR₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂R₉, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C₀-C₆)алкіл-C(O)-O-R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C₀-C₆)алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C₀-C₆)алкіл-C(=NOR₁₀)R₉,
 5 гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу;
 причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆)алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для
 10 утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця,
 причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);
 15 R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C₁-C₆)алкіл, (C₃-C₆)циклоалкіл, (C₁-C₆)алкіл-(C₃-C₆)циклоалкіл, (C₂-C₆)алкеніл, (C₂-C₆)алкініл, (C₁-C₆)алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C₁-C₆)алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆)алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або
 20 N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);
 групи G², кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₀-C₆)алкіл-OR₁₄, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C₁-C₆)алкіларилу, (C₁-C₆)алкілгало-OR₁₇, (C₃-C₆)алкініл-OR₁₇, (C₃-C₆)алкеніл-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C₀-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-OC(=O)-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C₀-C₆)алкіл-C(=O)R₁₇, O-(C₀-C₆)алкіл-C(=O)-R₁₇, (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C₀-C₆)алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C₀-C₆)алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для
 25 утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;
 40 p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли p>1, групи G² можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;
 R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉ та R₂₀ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C₁-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгало, (C₁-C₆)алкіл-CN, (C₁-C₆)алкіл-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкіл-N((C₀-C₆)алкілу)₂, (C₁-C₆)алкіл-C(=O)-O-(C₀-C₆)алкілу, (C₁-C₆)алкілгетероциклоалкілу, (C₂-C₆)алкінілу, (C₂-C₆)алкенілу, (C₃-C₇)циклоалкілу, (C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, гетероарилу, (C₁-C₆)алкілгетероарилу, арилу;
 50 Z¹, Z², Z³ та Z⁴ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C= або -N=, який може бути додатково заміщений групами G²_p;
 Z⁴ та Z⁵ незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G²_p;
 55 будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;
 при цьому сполука формули I-A2-b3 включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.
 60 7. Сполука за п. 3, яка має формулу I-A2-b4:



I-A2-b4

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

- G^1 та G^2 кожну незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR₉, (C_0-C_6) алкіл-NR₉R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉COR₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₉SO₂R₁₀, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₁CONR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-SR₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂R₉, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-(C₁-C₆), (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR₁₀R₉, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR₁₀)R₉ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR₁₀)R₉, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу); при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця,
- причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O-арилалкілу, O-гетероарилалкілу, N((C₀-C₆)алкіл)((C₀-C₃)арилалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(гетероарилалкілу);
- R₉, R₁₀, R₁₁ кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O-(C₀-C₆)алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), N(C₀-C₆-алкілу)₂, N((C₀-C₆)алкіл)((C₃-C₇)циклоалкілу) або N((C₀-C₆)алкіл)(арилу);
- групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₂-C₆)алкіл-OR₁₄, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкілгало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)R₁₈, O-(C₁-C₆)алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, O-(C₂-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, O-(C₂-C₆)алкіл-C(=O)-(C₀-C₆)алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, O-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₁-C₆)алкілгало, O-(C₃-C₆)алкінілу, O-(C₃-C₆)алкенілу, O-(C₃-C₇)циклоалкілу, O-(C₁-C₆)алкілгетероарилу, O-(C₁-C₆)алкіларилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-(C₃-C₇)циклоалкіл-(C₁-C₆)алкілу, O-гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O-арилу;

р позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} та R_{20} кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N $((C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу;

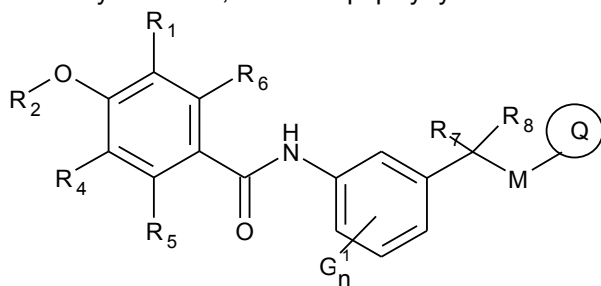
Z^1 , Z^2 та Z^3 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C= або -N-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

Z^4 та Z^5 незалежно вибрано з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

при цьому сполука формули I-A2-b4 включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

8. Сполука за п. 1, яка має формулу I-B:



, I-B

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

R_1 позначає незалежно O- (C_1-C_6) алкіл, O- (C_2-C_6) алкініл, O- (C_2-C_6) алкеніл, O- (C_3-C_7) циклоалкіл, O-алкілциклоалкіл, R_2 позначає незалежно водень, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_2-C_6) алкініл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_4-C_{10}) алкілциклоалкіл, (C_1-C_6) гетероциклоалкіл, (C_1-C_6) алкілгетероарил, (C_1-C_6) алкіларил або (C_1-C_6) алкіл-CN;

R_1 та R_2 згідно з вищенаведеними визначеннями можна поєднувати для утворення гетероциклоалкільного кільця;

R_4 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_0-C_6) алкілу-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR $_9$, (C_1-C_6) алкіл-NR $_9$ R $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_9$ COR $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_9$ SO $_2$ R $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{11}$ CONR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-SR $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ NR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)- (C_1-C_6) , (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR $_{10}$)R $_9$ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR $_{10}$)R $_9$, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) алкілу) $_2$, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

R_5 , R_6 кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR $_9$, (C_1-C_6) алкіл-NR $_9$ R $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_9$ COR $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_9$ SO $_2$ R $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{11}$ CONR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-SR $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ NR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)- (C_1-C_6) , (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR $_{10}$)R $_9$ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR $_{10}$)R $_9$, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) алкілу) $_2$, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

G^1 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, OH, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, (C_3-C_6) циклоалкілу, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_0-C_6) алкіл-OR $_9$, (C_1-C_6) алкіл-NR $_9$ R $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_9$ COR $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_9$ SO $_2$ R $_{10}$, (C_0-C_6) алкіл-NR $_{11}$ CONR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-SR $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-S(=O) $_2$ NR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)- (C_1-C_6) , (C_0-C_6) алкіл-C(O)-O-R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)NR $_{10}$ R $_9$, (C_0-C_6) алкіл-C(=NR $_{10}$)R $_9$ або (C_0-C_6) алкіл-C(=NOR $_{10}$)R $_9$, гетероциклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу, арилалкілу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, $(C_1-$

C_6 алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), O (гетероциклоалкілу), $N(C_0-C_6-алкілу)_2$, $N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкілу)$ або $N((C_0-C_6)алкіл)(арилу)$;

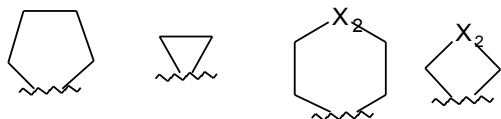
при цьому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного гетероциклоалкільного, арильного або гетероарильного кільця,

5 причому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), O -арилалкілу, O -гетероарилалкілу, $N((C_0-C_6)алкіл)((C_0-C_3)арилалкілу)$ або $N((C_0-C_6)алкіл)(гетероарилалкілу)$;

10 R_9 , R_{10} , R_{11} кожна незалежно позначає водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_3-C_6) циклоалкіл, (C_1-C_6) алкіл- (C_3-C_8) циклоалкіл, (C_2-C_6) алкеніл, (C_2-C_6) алкініл, (C_1-C_6) алкілгало, гетероциклоалкіл, гетероарил, гетероарилалкіл, арилалкіл або арил, причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_0-C_6)$ алкілу, O -алкілциклоалкілу, O (арилу), O (гетероарилу), $N(C_0-C_6-алкілу)_2$, $N((C_0-C_6)алкіл)((C_3-C_7)циклоалкілу)$ або $N((C_0-C_6)алкіл)(арилу)$;

15 n позначає ціле число від 1 до 4, за умови, що, коли $n > 1$, групи G^1 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_7 та R_8 незалежно позначають необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, (C_1-C_6) алкілгало, (C_0-C_6) алкіларил, (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкіл, (C_0-C_6) алкілгетероарил, (C_0-C_6) алкіл-гетероциклоалкіл, (C_0-C_6) алкіл- (C_3-C_7) циклоалкіл, або R_7 та R_8 можуть разом утворювати (C_3-C_6) циклоалкільну або гетероциклоалкільну групу формули:



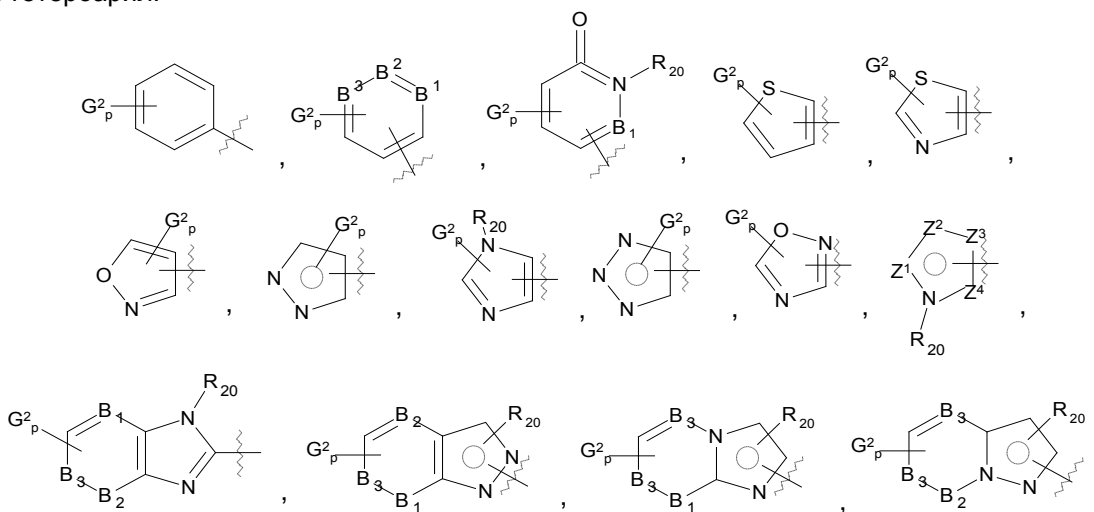
X_2 незалежно вибрано з групи, що складається з CH_2 , O, S, SO_2 ;

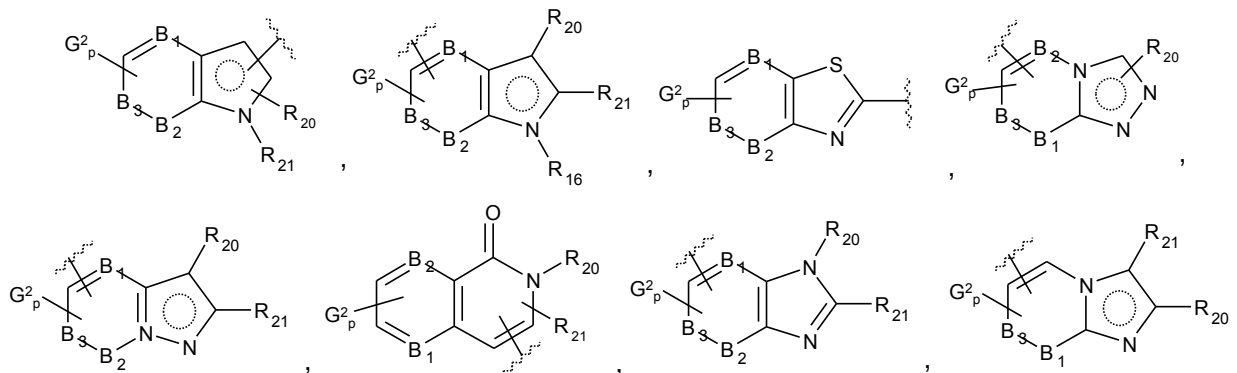
M незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, необов'язково заміщеного замісника, вибраного з (C_1-C_6) алкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкенілу, (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2NR_{12}-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{12}-S(=O)_2-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-NR_{12}-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{12}C(=O)-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{12}-C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_0-C_6) алкіл- $O-C(=O)-NR_{12}-(C_0-C_6)$ алкілу або (C_0-C_6) алкіл- $NR_{12}-C(=O)-NR_{13}-(C_0-C_6)$ алкілу;

причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення циклоалкільного або гетероарильного кільця;

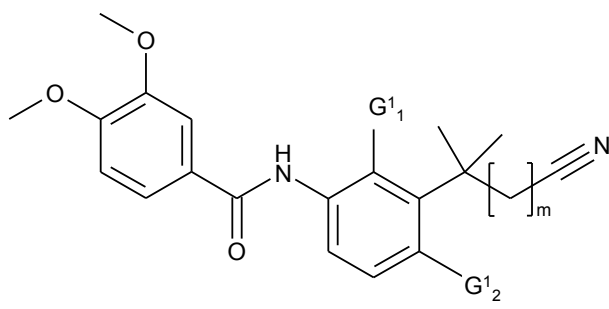
30 R_{12} , R_{13} незалежно вибрано з групи, що складається з водню необов'язково додатково заміщений (C_1-C_6) алкілом;

Q позначає незалежно H, необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_3-C_7) гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче - арил або гетероарил:





- групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-OR₁₄, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл-OR₁₄, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, O -гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкілгало-OR₁₇, (C_3-C_6) алкініл-OR₁₇, (C_3-C_6) алкеніл-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S-R₁₇, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-S-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)-R₁₇, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-S(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-R₁₇, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-S(=O)₂-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇R₁₈, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-S(=O)₂-NR₁₇R₁₈, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-NR₁₇-S(=O)₂R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, $O-(C_0-C_6)$ алкіл-C(=O)-NR₁₇R₁₈, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-NR₁₇C(=O)-R₁₈, (C_0-C_6) алкіл-OC(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-OR₁₇, $O-(C_2-C_6)$ алкіл-OC(=O)-R₁₇, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)-OR₁₇, (C_0-C_6) алкіл-C(=O)-R₁₇, $O-(C_1-C_6)$ алкіл-C(=O)-R₁₇, (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇C(=O)-OR₁₈, (C_0-C_6) алкіл-O-C(=O)-NR₁₇R₁₈ або (C_0-C_6) алкіл-NR₁₇-C(=O)-NR₁₈R₁₉; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу;
- p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;
- R₁₆, R₁₇, R₁₈, R₁₉, R₂₀ та R₂₁ кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N- (C_0-C_6) алкілу)₂, (C_1-C_6) алкіл-C(=O)-O- (C_0-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу;
- Z¹, Z², Z³ та Z⁴ кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, -C=, -C=C-, -C(=O)-, -C(=S)-, -C-, -O-, -N=, -N- або -S-, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;
- B¹, B² та B³ кожне незалежно вибрано з групи, що складається з -C- або -N-, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;
- будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;
- при цьому сполука формули I-B включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери;
- з наступними застереженнями:
- якщо R₇ та R₈ представляють одночасно CH₃, то M-Q не можуть представляти CH₃;
- якщо R₅ або R₆ представлені (C_0-C_6) алкіл-OR₉, то R₉ не може представляти водень;
- R₇ та R₈ не можуть представляти одночасно (C_0-C_6) алкіларил, (C_0-C_6) алкілгетероарил;
- якщо $p > 1$, групи G^1_n не можуть представляти одночасно OH;
- якщо R₇, R₈ та M представляють одночасно необов'язково заміщений (C_1-C_4) алкіл, то Q не може бути H.
9. Сполука за п. 8, яка має формулу I-B2-а:



, I-B2-a

або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

G^1_1 представляє водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкілгало або (C_2-C_6) алкеніл;

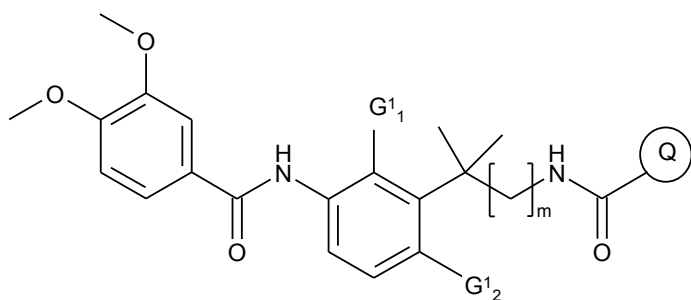
G^1_2 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, гетероциклоалкілу, гетероарилу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

m позначає ціле число від 0 до 2;

будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

при цьому сполука формули I-B2-a включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

10. Сполука за п. 8, яка має формулу I-B2-b:



, I-B2-b

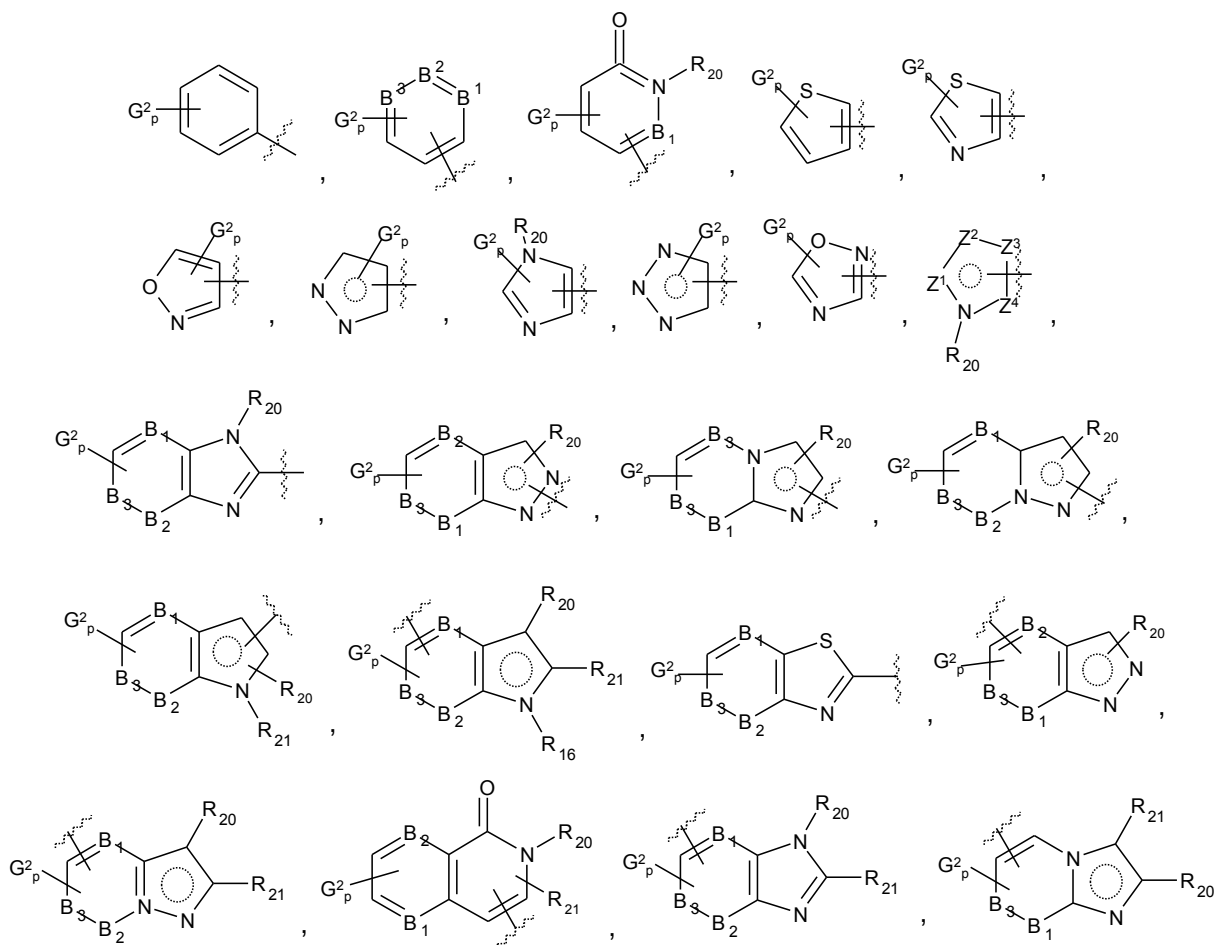
або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

G^1_1 представляє водень, (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкілгало або (C_2-C_6) алкеніл;

G^1_2 незалежно вибрано з групи, що складається з водню, (C_1-C_6) алкілу, (C_0-C_6) алкілгало, гетероциклоалкілу, гетероарилу або арилу; причому будь-який з них необов'язково заміщений 1-5 незалежними замісниками, вибраними з галогену, CN, (C_1-C_6) алкілу, O- (C_0-C_6) алкілу, O-алкілциклоалкілу, O(арилу), O(гетероарилу), O(гетероциклоалкілу), N (C_0-C_6) -алкілу)₂, N $((C_0-C_6)$ алкіл) $((C_3-C_7)$ циклоалкілу) або N $((C_0-C_6)$ алкіл)(арилу);

m позначає ціле число від 0 до 2;

Q позначає незалежно необов'язково заміщений (C_1-C_6) алкіл, (C_0-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкілгало, (C_3-C_7) циклоалкіл, (C_3-C_7) гетероциклоалкіл або одне з наведених нижче - арил або гетероарил:



- групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- OR_{14} , $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_0-C_6) алкіл- OR_{14} , (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу, (C_1-C_6) алкілгало- OR_{17} , (C_3-C_6) алкеніл- OR_{17} , (C_0-C_6) алкіл- $S-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)-R_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $S(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $S(=O)_2-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}-S(=O)_2R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-NR_{17}R_{18}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $NR_{17}C(=O)-R_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, $O-(C_2-C_6)$ алкіл- $OC(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-OR_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $C(=O)-R_{17}$, $O-(C_1-C_6)$ алкіл- $C(=O)-R_{17}$, (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}C(=O)-OR_{18}$, (C_0-C_6) алкіл- $O-C(=O)-NR_{17}R_{18}$ або (C_0-C_6) алкіл- $NR_{17}-C(=O)-NR_{18}R_{19}$; причому необов'язково два замісники поєднують з проміжними атомами для утворення біциклічного арильного, циклоалкільного, гетероциклоалкільного або гетероарильного кільця, при цьому кожне кільце необов'язково додатково заміщене 1-5 незалежними групами, вибраними з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу;
- p позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли $p > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;
- R_{16} , R_{17} , R_{18} , R_{19} , R_{20} та R_{21} кожен незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_1-C_6) алкіл-CN, (C_1-C_6) алкіл- $O-(C_0-C_6)$ алкілу, (C_1-C_6) алкіл-N $((C_0-C_6)$ алкілу) $_2$, (C_1-C_6) алкіл- $C(=O)-O-(C_0-C_6)$ алкілу, $(C_1-$

C_6 алкілгетероциклоалкілу, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу;

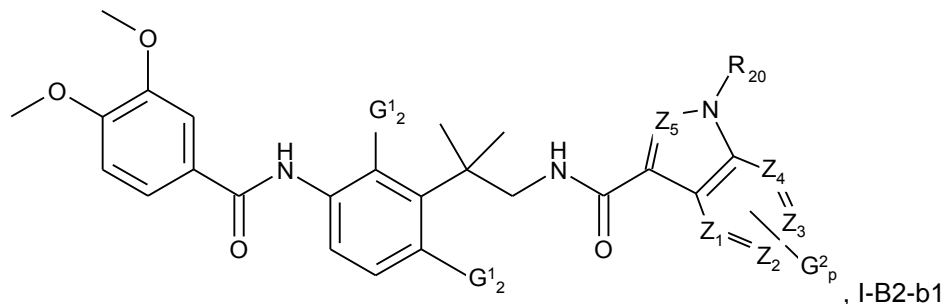
$Z^1, Z^2, Z^3, Z^4, Z^5, Z^6, Z^7, Z^8$ та Z^9 кожен незалежно вибрано з групи, що складається із зв'язку, $-C=$, $-C=C-$, $-C(=O)-$, $-C(=S)-$, $-C-$, $-O-$, $-N=$, $-N-$ або $-S-$, який може бути додатково заміщений групами G^2_p ;

B^1, B^2 та B^3 кожне незалежно вибрано з групи, що складається з $-C-$, $-N-$, $-O-$ або $-S-$, який може бути додатково заміщений однією групою G^2_p ;

будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

при цьому сполука формули I-B2-b включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

11. Сполука за п. 10, яка має формулу I-B2-b1



або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, де:

групи G^2 , кожна незалежно, вибрані з групи, що складається із замісників, вибраних з водню, галогену, CN, OH, нітро, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу, (C_1-C_6) алкілгало, (C_2-C_6) алкінілу, (C_2-C_6) алкенілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгало, $O-(C_3-C_6)$ алкінілу, $O-(C_3-C_6)$ алкенілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкілу, $O-(C_1-C_6)$ алкілгетероарилу, $O-(C_1-C_6)$ алкіларилу, (C_3-C_7) циклоалкілу, (C_3-C_7) циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, $O-(C_3-C_7)$ циклоалкіл- (C_1-C_6) алкілу, O -гетероарилу, гетероарилу, (C_1-C_6) алкілгетероарилу, арилу, O -арилу, (C_1-C_6) алкіларилу; r позначає ціле число, вибране з групи, що складається з 1, 2, 3, 4 та 5, за умови, що, коли $r > 1$, групи G^2 можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної;

R_{20} незалежно вибрано з групи, що складається з водню, необов'язково заміщеного (C_1-C_6) алкілу;

будь-яке, N або S, несуче кільце може бути зображене в його N-оксидній, S-оксидній або S-діоксидній формі;

при цьому сполука формули I-B2-b2 включає обидва можливі стереоізомери і включає не тільки рацемічні сполуки, а і окремі енантіомери.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, яка може існувати у вигляді оптичних ізомерів, причому ця сполука являє собою або рацемічну суміш, або один чи обидва з окремих оптичних ізомерів.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, вибрана з:

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду піразоло[1,5-a]піридин-3-карбонової кислоти;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду бензо[b]тіофен-3-карбонової кислоти;

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 5-фтор-1H-індол-3-карбонової кислоти;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 6-фтор-1H-бензоімідазол-2-карбонової кислоти;

N-[4-(ціанодиметилметил)-3-тіофен-2-іл-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 6-фторімідазо[1,2-a]піридин-3-карбонової кислоти;

N-[4-{2-[2-(5-фторіндол-1-іл)-ацетиламіно]-1,1-диметилетил}-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1H-піроло[2,3-b]піридин-5-карбонової кислоти;

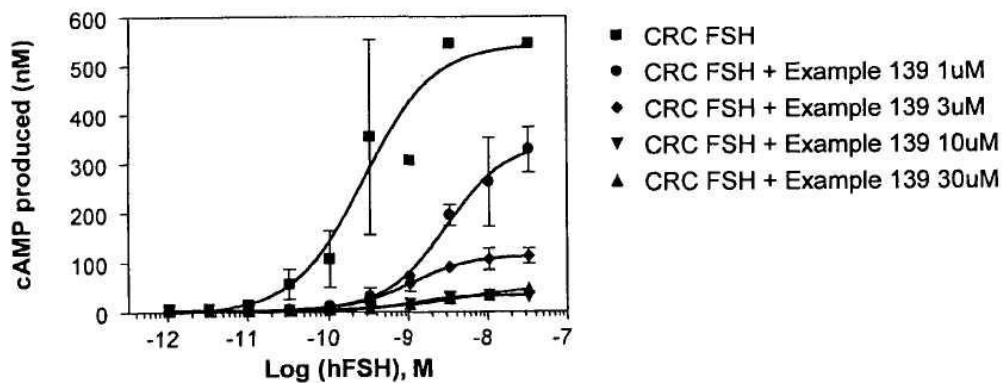
N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-етилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-2-етилфеніл]-2-метилпропіл}-аміду 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-карбонової кислоти;

{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 5-фтор-1H-піроло[2,3-c]піридин-3-карбонової кислоти;

- N-[4-(2-бензоїламіно-1,1-диметилетил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду фуран-2-карбонової кислоти;
 N-{4-[1,1-диметил-2-(3-фенілпропіоніламіно)-етил]-феніл}-3,4-диметоксибензаміду;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1-метил-1Н-індазол-3-
 5 карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду тіофен-3-карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду піридин-2-карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1Н-індазол-3-карбонової
 10 кислоти;
 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-метилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду;
 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-трифторметилфеніл]-3,4-диметоксибензаміду;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1Н-індол-3-карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1Н-індазол-3-карбонової
 15 кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1-метил-1Н-індазол-3-
 карбонової кислоти;
 {2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1Н-індазол-3-карбонової
 20 кислоти;
 N-[3,5-дихлор-4-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;
 {2-[2-хлор-4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1-метил-1Н-індазол-3-
 карбонової кислоти;
 N-{4-[2-(2-1Н-індол-3-іл-ацетиламіно)-1,1-диметилетил]-феніл}-3,4-диметоксибензаміду;
 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1Н-індол-5-карбонової кислоти;
 25 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1Н-бензоімідазол-5-карбонової
 кислоти;
 {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-аміду імідазо[1,2-а]піридин-3-
 карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 3Н-імідазо[4,5-с]піридин-2-
 30 карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 5-фтор-1Н-піроло[2,3-б]піридин-
 3-карбонової кислоти;
 {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-аміду 3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-
 карбонової кислоти;
 35 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 5-фтор-1-(2-метоксіетил)-1Н-
 індол-3-карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 7-фтор-1Н-піроло[2,3-с]піридин-
 3-карбонової кислоти;
 {3-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-метилбутил}-аміду 3Н-імідазо[4,5-б]піридин-6-
 40 карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 5-хлор-1Н-піроло[2,3-с]піридин-
 3-карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1Н-піроло[2,3-б]піридин-5-
 карбонової кислоти;
 45 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду імідазо[1,2-а]піридин-3-
 карбонової кислоти та фармацевтично прийнятних солей цих сполук.
 14. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, вибрана з:
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1-ацетил-1Н-індол-3-карбонової
 50 кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1-метил-1Н-індол-2-карбонової
 кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 5-метил-1Н-піразол-3-
 карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 3Н-імідазо[4,5-б]піридин-2-
 55 карбонової кислоти;
 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-(1-метил-1Н-піразол-4-іл)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 2-метил-1Н-бензоімідазол-5-
 карбонової кислоти;
 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигідро-
 60 1Н-бензоімідазол-5-карбонової кислоти;

- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду карбонової кислоти; 1H-піроло[2,3-с]піридин-3-
- {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду карбонової кислоти; імідазо[1,2-а]піримідин-3-
- 5 N-(4-(4-ацетамідо-2-метилбутан-2-іл)-3-(піридин-3-іл)-феніл)-3,4-диметоксибензаміду;
{1-[3-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-циклопентилметил}-аміду карбонової кислоти; 1-метил-1H-індазол-3-
- N-[4-хлор-3-(ціанодиметилметил)-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;
10 N-[4-(ціанодиметилметил)-3-піримідин-5-ілфеніл]-3,4-диметоксибензаміду;
N-[4-(ціанодиметилметил)-3-морфолін-4-ілфеніл]-3,4-диметоксибензаміду;
{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1,2-диметил-1H-бензоімідазол-5-
- 15 карбонової кислоти; імідазо[1,2-а]піримідин-2-
{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду карбонової кислоти; 3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-
- N-[4-(2-ацетиламіно-1,1-диметилетил)-3-піридин-3-іл-феніл]-3,4-диметоксибензаміду;
20 {2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду карбонової кислоти; імідазо[1,2-а]піридин-6-
{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-2-метилпропіл}-аміду 1-(3-диметиламінопропіл)-5-
фтор-1H-індол-3-карбонової кислоти;
{2-[4-(3,4-диметоксибензоїламіно)-феніл]-3-гідрокси-2-метилпропіл}-аміду імідазо[1,2-а]піридин-
3-карбонової кислоти
- 25 та фармацевтично прийнятних солей цих сполук.
15. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за пунктами 1-14 та фармацевтично прийнятий носій та/або допоміжну речовину.
16. Спосіб лікування або профілактики стану у ссавця, в тому числі людини, на лікування або профілактику якого впливає або сприяє дія негативних алостеричних модуляторів рецепторів
30 ФСГ, що включає введення ссавцю, що потребує такого лікування або профілактики, ефективною кількістю сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15.
17. Спосіб контрацепції для жінок і чоловіків, що включає введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15.
18. Спосіб лікування або профілактики розладів, вибраних з групи, що включає фіброми матки, ендометріоз, полікістоз яєчників, дисфункціональну маткову кровотечу, гормонально-залежний
35 рак, рак передміхурової залози, рак матки, рак молочної залози та рак яєчників або остеопороз, у суб'єкта, що його потребує, який включає введення такому суб'єкту терапевтично ефективною кількістю сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15.
19. Спосіб регулювання народжуваності у ссавця, в тому числі чоловіків і жінок, що включає введення ефективною кількістю сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15.
40 20. Спосіб лікування або профілактики фібром матки, ендометріозу, полікістозу яєчників, дисфункціональної маткової кровотечі, що включає введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15.
21. Спосіб лікування гормонально-залежного раку, раку передміхурової залози, раку матки, раку молочної залози та раку яєчників, що включає введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15.
45 22. Спосіб лікування остеопорозу, що включає введення суб'єкту ефективною кількістю сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15.
23. Застосування сполуки/композиції за будь-яким з пп. 1-15 у виробництві лікарського засобу
50 для лікування або профілактики, як визначено в будь-якому з пунктів 16-22.
24. Сполука/композиція за будь-яким з пп. 1-15 для застосування в лікуванні або профілактиці, як визначено в будь-якому з пунктів 16-22.
25. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-14 для приготування індикатора для візуалізації рецепторів ФСГ.



Фиг. 1

cAMP produced (nM) – утворений цАМФ (нМ)

Log (hFSH), M – логарифм (ФСГ людини), M

CRC FSH – крива концентрація-ефект (ККЕ) ФСГ

CRC FSH + Example 139 1 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 1 мкМ

CRC FSH + Example 139 3 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 3 мкМ

CRC FSH + Example 139 10 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 10 мкМ

CRC FSH + Example 139 30 uM – ККЕ ФСГ + Приклад 139 30 мкМ

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601