



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **102679** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

C07D 471/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 277/42 (2006.01)
C07D 233/88 (2006.01)
C07D 215/38 (2006.01)
C07D 213/72 (2006.01)
C07D 207/325 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61K 31/4188 (2006.01)
A61K 31/429 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 29/00
A61P 3/00
A61P 11/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

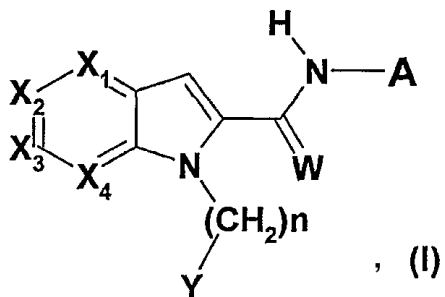
| | |
|--|---|
| (21) Номер заявки: а 2010 10235 | (72) Винахідник(и): Дюбуа Лоран (FR), Еванно Яннік (FR), Жиль Катрін (FR), Маланда Андре (FR) |
| (22) Дата подання заявки: 20.01.2009 | (73) Власник(и): САНОФІ-АВЕНТИС, 174, avenue de France, F-75013 Paris, France (FR) |
| (24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 12.08.2013 | (74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115 |
| (31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 0800309 | (56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2007/010138 A (SANOFI AVENTIS [FR]; DUBOIS LAURENT [FR]; EVANNO YANNICK [FR]; MALANDA), 25.01.2007 |
| (32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 22.01.2008 | |
| (33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: FR | |
| (41) Публікація відомостей про заявку: 25.11.2010, Бюл.№ 22 | |
| (46) Публікація відомостей про видачу патенту: 12.08.2013, Бюл.№ 15 | |
| (86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: PCT/FR2009/000051, 20.01.2009 | |

(54) БІЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ АЗАБІЦИКЛІЧНИХ КАРБОКСАМІДІВ, ЇХ ОТРИМАННЯ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ В ТЕРАПІЇ**(57) Реферат:**

Винахід стосується сполук загальної формули (I), в якій X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають атом азоту або групу $C-R_1$; W означає атом кисню або сірки; n дорівнює 0, 1, 2 або 3; Y означає арил або гетероарил, можливо заміщений; A означає групу формули (II), Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно один від одного означають атом азоту або групу $C-R_2$; Ra і Rb разом з атомом азоту,

UA 102679 C2

з яким вони зв'язані, означають або частково ненасичений циклоалкіл, або арил, або гетероцикл, або гетероарил із 5-7 ланками, що містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S або N; причому ці циклоалкіл, арил, гетероцикл або гетероарил можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R_3 ; в формі основи або кислотно-адитивної солі, а також в формі гідрату або сольвату.
Спосіб отримання і застосування в терапії.



У документах WO2006/024776, WO2006/072736, WO2007/010144, WO2007/010138 описані біциклічні похідні карбоксамідів, що мають антагоністичну або агоністичну активність *in vitro* і *in vivo* відносно рецепторів типу TRPV1 (або VR1).

У даний час є потреба в пошуку нових лігандів для рецепторів типу TRPV1, що мають поліпшені функціональну активність, метаболічний профіль і/або профіль безпеки.

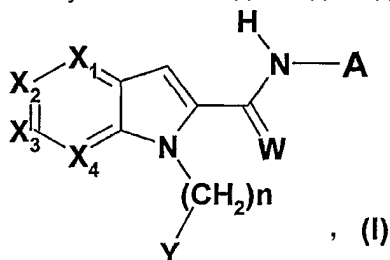
Даний винахід відповідає цій потребі, пропонуючи похідні азабіциклічних карбоксамідів, які відрізняються антагоністичною або агоністичною активністю *in vitro* і *in vivo* відносно рецепторів типу TRPV1 (або VR1).

Перший об'єкт винаходу стосується сполук, що відповідають загальній формулі (I) нижче.

Інший об'єкт винаходу стосується способів отримання сполук загальної формули (I).

Інший об'єкт винаходу стосується застосування сполук загальної формули (I), зокрема, в лікарських засобах або в фармацевтичних композиціях.

Сполуки за винаходом відповідають загальній формулі (I):



в якій:

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають атом азоту або групу $C-R_1$;

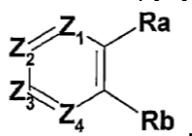
за умови, що коли один з X_1 , X_2 , X_3 і X_4 означає атом азоту, інші відповідають групі $C-R_1$;

W означає атом кисню або сірки;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

Y означає арил або гетероарил, можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з атома галогену, C_1 - C_6 -алкільної, C_3 - C_7 -циклоалкільної, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіленової, C_1 - C_6 -фторалкільної групи, гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкілокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкілен-О-, C_1 - C_6 -фторалкілокси, ціано, $C(O)NR_4R_5$, нітро, NR_4R_5 , C_1 - C_6 -тіоалкільної, тіолової, $-S(O)-C_1$ - C_6 -алкільної, $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -алкільної групи, $SO_2NR_4R_5$, $NR_6C(O)R_7$, $NR_6SO_2R_8$, $C(O)NR_4R_5$, $C(O)NR_4R_5$, $-Si-(C_1-C_6-алкіл)_3$, $-SF_5$, арил- C_1 - C_5 -алкіленової або арильної, гетероарил- C_1 - C_5 -алкіленової або гетероарильної групи; причому групи C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкілен, C_1 - C_6 -фторалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкілокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_6 -алкілен-О- можливо заміщені групою гідрокси, C_1 - C_6 -алкокси або NR_4R_5 ; причому арильна і гетероарильна групи можливо заміщені одним або декількома замісниками R_9 , однаковими або які відрізняються один від одного;

A означає групу формули:



де Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно один від одного означають атом азоту, атом вуглецю або групу $C-R_2$,

причому щонайменше один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому азоту, і

один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому вуглецю, пов'язаному з атомом азоту амідів або тіоамідів формули (I);

Ra і Rb разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють або частково ненасичений циклоалкіл, або арил; або гетероцикл, або гетероарил із 5-7 ланками, що містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S або N;

за умови, що випадок, коли Ra і Rb разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють п'ятиланковий цикл, і цей цикл містить один атом азоту і атоми вуглецю, причому цей цикл є частково насиченим або ненасиченим, виключений;

причому ці частково ненасичений циклоалкіл, арил, гетероцикл або гетероарил можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R_3 ;

R_1 вибраний з атома водню, атома галогену, груп C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкілен, C_1 - C_6 -фторалкіл, арилокси- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарилокси- C_1 - C_6 -алкіл, арил- C_1 - C_3 -алкіленокси- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил- C_1 - C_3 -алкіленокси- C_1 - C_6 -алкіл, арилтіо- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарилтіо- C_1 - C_6 -алкіл, арил- C_1 - C_3 -алкілен-тіо- C_1 - C_6 -алкіл, гетероарил- C_1 - C_3 -алкілен-

тіо-С₁-С₆-алкіл, С₁-С₆-алкокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси, С₁-С₆-фторалкокси, ціано, С(О)NR₄R₅, нітро, NR₄R₅, С₁-С₆-тіоалкіл, С₃-С₇-циклоалкілтіо, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілентіо, -S(O)-С₁-С₆-алкіл, -S(O)-С₃-С₇-циклоалкіл, -S(O)-С₁-С₃-алкілен-С₃-С₇-циклоалкіл, С₁-С₆-алкіл-S(O)₂-, С₁-С₆-фторалкіл-S(O)₂-, С₃-С₇-циклоалкіл-S(O)₂-, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, -Si-(С₁-С₆-алкіл)₃, SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, С(О)NR₄R₅, С(О)NR₄R₅, арил, гетероарил, арил-С₁-С₅-алкілен, гетероарил-С₁-С₅-алкілен, арилокси, арилтіо, гетероарилокси або гетероарилтіо; причому гетероарильна або арильна група можливо заміщена одним або декількома замісниками R₉, однаковими або які відрізняються один від одного;

R₂ означає атом водню, атом галогену, С₁-С₆-алкільну, С₃-С₇-циклоалкільну, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленову, С₁-С₆-фторалкільну групу, С₁-С₆-алкокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси, гідрокси, тіол, С₁-С₆-фторалкокси;

R₃, коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, тіол, С₁-С₆-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен, С₁-С₆-фторалкіл, С₁-С₆-алкокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси, С₁-С₆-алкокси-С₁-С₃-алкілен, С₃-С₇-циклоалкілокси-С₁-С₃-алкілен, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси; причому групи С₁-С₆-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₁-С₆-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен, С₁-С₆-фторалкіл, С₁-С₆-алкокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси, С₁-С₆-алкокси-С₁-С₃-алкілен, С₃-С₇-циклоалкілокси-С₁-С₃-алкілен, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси-(О)-С₁-С₆-алкілом або NR₄R₅;

R₃, коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню, групу С₁-С₆-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен, С₁-С₆-фторалкіл, арил-С(О)-, С₁-С₆-алкіл-С(О)-, С₃-С₇-циклоалкіл-С(О)-, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен-С(О)-, С₁-С₆-фторалкіл-С(О)-, арил-S(O), С₁-С₆-алкіл-S(O)-, С₁-С₆-фторалкіл-S(O)-, арил-S(O)₂-, С₁-С₆-алкіл-S(O)₂-, С₁-С₆-фторалкіл-S(O)₂-, С₃-С₇-циклоалкіл-S(O)₂-, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен-S(O)₂-, С₁-С₆-алкіл-О-С(О)-, арил-С₁-С₃-алкіл-О-С(О)-, С₃-С₇-циклоалкіл-О-С(О)-, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен-О-С(О)-, С₁-С₆-фторалкіл-О-С(О)-, арил-О-С(О)-, гетероарил-О-С(О)-, гетероарил або арил; причому гетероарильна і арильна групи можливо заміщені одним або декількома замісниками R₉, однаковими або що відрізняються один від одного; причому С₁-С₆-алкільна, С₃-С₇-циклоалкільна, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленова, С₁-С₆-фторалкільна групи можуть бути заміщені гідроксигрупою, С₁-С₆-алкокси або NR₄R₅;

R₄ і R₅ незалежно один від одного означають атом водню або С₁-С₆-алкільну, С₃-С₇-циклоалкільну, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленову, арил-С₁-С₅-алкіленову або арильну групу, або R₄ і R₅ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють азетидинову, піролідинову, піперидинову, азепінову, морфолінову, тіоморфолінову, піперазинову, гомопіперазинову групу; причому група NR₄R₅ можливо заміщена групою С₁-С₆-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен, арил-С₁-С₆-алкілен, арил, гетероарил, арил-S(O)₂-, С₁-С₆-алкіл-S(O)₂-, С₁-С₆-фторалкіл-S(O)₂-, С₃-С₇-циклоалкіл-S(O)₂-, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен-S(O)₂-, арил-С(О)-, С₁-С₆-алкіл-С(О)-, С₃-С₇-циклоалкіл-С(О)-, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен-С(О)-, С₁-С₆-фторалкіл-С(О)-, гідрокси, С₁-С₆-алкілокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси, С₁-С₆-фторалкіл, арилокси-С₁-С₆-алкілен, арилокси, гетероарилокси-С₁-С₆-алкілен, гетероарилокси;

R₆ і R₇ незалежно один від одного означають атом водню, групу С₁-С₆-алкіл, С₃-С₇-циклоалкіл, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкілен, арил-С₁-С₆-алкілен або арил; причому арильна група можливо заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з атома галогену, С₁-С₆-алкільної, С₃-С₇-циклоалкільної, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленової, С₁-С₆-фторалкільної групи, С₁-С₆-алкокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси, С₁-С₆-фторалкокси, нітро або ціано;

або R₆ і R₇ разом утворюють лактам із 4-7 ланками, що містить атом азоту і групу С(О), до яких вони приєднані;

R₈ означає С₁-С₆-алкільну, С₃-С₇-циклоалкільну, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленову, арил-С₁-С₆-алкіленову або арильну групу; причому арильна група можливо заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з атома галогену, С₁-С₆-алкільної, С₃-С₇-циклоалкільної, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленової, С₁-С₆-фторалкільної групи, С₁-С₆-алкокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленокси, С₁-С₆-фторалкокси, нітро або ціано;

або R₆ і R₈ разом утворюють султам із 4-7 ланками, що містить атом азоту і групу S(O)₂, до яких вони приєднані;

R₉ означає атом галогену, С₁-С₆-алкільну, С₃-С₇-циклоалкільну, С₃-С₇-циклоалкіл-С₁-С₃-алкіленову, С₁-С₆-фторалкільну групу, С₁-С₆-алкокси, С₃-С₇-циклоалкілокси, С₃-С₇-циклоалкіл-

C₁-C₃-алкіленокси, C₁-C₆-фторалкокси; причому ці групи можливо заміщені групою OH, C₁-C₆-алкокси або NR₄R₅; або ж R₉ означає групу нітро, ціано або NR₄R₅.

У сполуках загальної формули (I):

- атом або атоми сірки можуть знаходитися в оксидній формі (S(O) або S(O)₂);

5 - атом або атоми азоту за необхідності можуть знаходитися в оксидній формі (N-оксид).

Сполуки формули (I) можуть містити один або декілька асиметричних атомів вуглецю. Таким чином, вони можуть існувати у вигляді енантіомерів або діастереоізомерів. Ці енантіомери, діастереоізомери, а також їх суміші, в тому числі рацемічні суміші, становлять частину винаходу.

10 Сполуки формули (I) можуть існувати в формі основ або кислотно-адитивних солей. Такі адитивні солі становлять частину винаходу.

Ці солі можуть бути отримані з фармацевтично прийнятними кислотами, але і солі інших кислот, що підходять, наприклад, для очищення або для виділення сполук формули (I), також є частиною винаходу.

15 Сполуки формули (I) можуть існувати також у вигляді гідратів або сольватів, а саме, у вигляді асоціацій або комбінацій з однією або декількома молекулами води або розчинника. Такі гідрати і сольвати також становлять частину винаходу.

У рамках даного винаходу:

- під атомом галогену розуміється фтор, хлор, бром або йод;

20 - під C_t-C_z розуміється вуглецевий ланцюг, який може мати від t до z атомів вуглецю, де t і z можуть набувати значень від 1 до 7; наприклад, C₁-C₃ - це вуглецевий ланцюг, який може містити від 1 до 3 атомів вуглецю;

- під алкілом розуміється насичена аліфатична група, лінійна або розгалужена. Як приклади можна назвати метильну, етильну, пропільну, ізопропільну, бутильну, ізобутильну, трет-бутильну, пентильну групу і т.д.;

25 - під алкіленом розуміється двовалентна насичена алкільна група, лінійна або розгалужена, наприклад, C_{1,3}-алкіленова група означає двовалентний вуглецевий ланцюг з 1-3 атомами вуглецю, лінійний або розгалужений, зокрема, метилен, етилен, 1-метилетилен, пропілен;

- під циклоалкілом розуміється циклічна алкільна група, насичена або частково ненасичена.

30 Як приклади можна назвати циклопропільну, циклобутильну, циклопентильну, циклогексилільну, циклопропенільну, циклобутенільну, циклопентенільну, циклогексенільну групи і т.д.;

- під циклоалкілокси розуміється -O-циклоалкільний радикал, де циклоалкільна група така, як визначено раніше;

35 - під фторалкілом розуміється алкільна група, у якої один або декілька атомів водню були заміщені атомом фтору;

- під алкокси розуміється -O-алкільний радикал, де алкільна група така, як визначено раніше;

- під фторалкокси розуміється алкокси-група, у якої один або декілька атомів водню були заміщені атомом фтору;

40 - під тіоалкілом або алкілтіо розуміється -S-алкільний радикал, де алкільна група така, як визначено раніше;

- під арилом розуміється моно- або біциклічна ароматична група, що містить від 6 до 10 атомів вуглецю. Як приклади арильної групи можна назвати фенільну або нафтильну групу;

45 - під гетероциклом розуміється моноциклічна насичена або частково ненасичена група із 5-7 ланками, що містить від 1 до 3 гетероатомів, вибраних з O, S або N. Як приклади гетероциклу можна назвати азетидинільну, піперидинільну, азепінільну, морфолінільну, тіоморфолінільну, піперазинільну, гомопіперазинільну, дигідрооксазолільну, дигідротіазолільну, дигідроімідазолільну, дигідропіролільну або тетрагідропіридинільну групи, [1,3]діоксозолільну, [1,3]діоксинільну, дигідро[1,4]діоксинільну, дигідро[1,2]оксазинільну, дигідро[1,3]оксазинільну, дигідрооксазолільну, дигідроізоксазолільну, дигідро[1,4]оксазинільну, тетрагідро[1,3]оксазепінільну, тетрагідро[1,4]оксазепінільну, тетрагідро[1,3]діазепінільну, тетрагідро[1,4]діазепінільну групи.

- під гетероарилом розуміється моно- або біциклічна ароматична група із 5-12 ланками, що містить від 1 до 5 гетероатомів, вибраних з O, S або N.

55 Як приклади моноциклічного гетероарилу можна назвати імідазолільну, піразолільну, тіазолільну, оксазолільну, ізотіазолільну, ізоксазолільну, фуранільну, тієнільну, оксадіазолільну, тіадіазолільну, триазолільну, тетразолільну, піридинільну, піразинільну, піримідинільну, піридазинільну, триазинільну групи.

60 Як приклади біциклічного гетероарилу можна назвати індолільну, ізоіндолільну, бензофуранільну, бензотіофенільну, бензоксазолільну, бензімідазолільну, індазолільну, бензотієнільну, ізобензофуранільну, ізобензотіазолільну, піроло[2,3-с]піридинільну, піроло[2,3-

b]піридинільну, піроло[3,2-b]піридинільну, піроло[3,2-c]піридинільну, піроло[1,2-a]піридинільну, хінолеїнілну, ізохінолеїнілну, цинолінілну, хіназолінілну, хіноксалінілну, піроло[1,2-a]імідазолілну, імідазо[1,2-a]піридинільну, імідазо[1,2-a]піридазинільну, імідазо[1,2-c]піримідинільну, імідазо[1,2-a]піримідинільну, імідазо[1,2-a]піразинільну, імідазо[4,5-b]піразинільну, імідазо[4,5-b]піридинільну, імідазо[4,5-c]піридинільну, піразоло[2,3-a]піридинільну, піразоло[2,3-a]піримідинільну, піразоло[2,3-a]піразинільну, тіазоло[5,4-b]піридинільну, тіазоло[5,4-c]піридинільну, тіазоло[4,5-c]піридинільну, тіазоло[4,5-b]піридинільну, оксазоло[5,4-b]піридинільну, оксазоло[5,4-c]піридинільну, оксазоло[4,5-c]піридинільну, оксазоло[4,5-b]піридинільну, ізотіазоло[5,4-b]піридинільну, ізотіазоло[5,4-c]піридинільну, ізотіазоло[4,5-c]піридинільну, ізотіазоло[4,5-b]піридинільну, ізоксазоло[5,4-b]піридинільну, ізоксазоло[5,4-c]піридинільну, ізоксазоло[4,5-c]піридинільну, ізоксазоло[4,5-b]піридинільну групи.

- "оксо" означає " $=O$ ";

- "тіо" означає " $=S$ ".

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, першу підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають групу $C-R_1$; причому R_1 такий, як визначено в загальній формулі (I).

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, другу підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають атом азоту або групу $C-R_1$; за умови, що один з X_1 , X_2 , X_3 і X_4 означає атом азоту, а інші відповідають групі $C-R_1$; причому R_1 такий, як визначено в загальній формулі (I).

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, третю підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

X_1 , X_2 , X_3 означають групу $C-R_1$; а X_4 означає атом азоту; причому R_1 такий, як визначено в загальній формулі (I).

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, четверту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

R_1 вибраний з атома водню, атома галогену, C_1 - C_6 -фторалкільної групи, $-Si-(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, п'яту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

R_1 вибраний з атома водню, атома фтору, групи CF_3 , $-Si-(CH_3)_3$.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, шосту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають групу $C-R_1$;

R_1 вибраний з атома водню, атома галогену, C_1 - C_6 -фторалкільної групи, $-Si-(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, сьому підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

X_1 , X_2 , X_3 означають групу $C-R_1$; X_4 означає атом азоту;

R_1 вибраний з атома водню, C_1 - C_6 -фторалкільної групи.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, восьму підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких n дорівнює 1.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, дев'яту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

Y означає арил або гетероарил, можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з атома галогену, C_1 - C_6 -алкільної, C_1 - C_6 -фторалкільної групи.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, десяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

Y означає феніл, тіазоліл, піридиніл, причому ця група можливо заміщена однією або декількома групами, вибраними з атома галогену, C_1 - C_6 -алкільної, C_1 - C_6 -фторалкільної групи.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, одинадцяту групу сполук утворюють сполуки, для яких

Y означає феніл, тіазоліл, піридиніл, причому ця група можливо заміщена однією або декількома групами, вибраними з атома фтору, метильної групи або CF_3 .

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, дванадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

Y означає феніл, можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з атома фтору, метильної групи або CF_3 .

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, тринадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких W означає атом кисню.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, чотирнадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно один від одного означають атом азоту, атом вуглецю або групу C- R_2 ,

5 причому один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому азоту, і
один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому вуглецю, зв'язаному з атомом азоту аміду або тіоаміду в формулі (I);

а два інших з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідають групі C- R_2 ;

причому R_2 такий, як визначено в загальній формулі (I).

10 Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, п'ятнадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно один від одного означають атом азоту, атом вуглецю або групу C- R_2 ,

причому один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому азоту, і

15 один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому вуглецю, зв'язаному з атомом азоту аміду або тіоаміду в формулі (I);

а два інших з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідають групі CH.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, шістнадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

20 R_a і R_b разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють або частково ненасичений циклоалкіл, або арил, або гетероцикл, або гетероарил з 5 або 6 ланками, що містить один або два гетероатоми, вибраних з O, S або N;

за умови, що випадок, коли R_a і R_b разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють п'ятиланковий цикл, і цей цикл містить атом азоту і атоми вуглецю, причому цей цикл
25 є частково насиченим або ненасиченим, виключений;

причому ці частково ненасичений циклоалкіл, арил, гетероцикл або гетероарил можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R_3 ;

де R_3 такий, як визначено в загальній формулі (I).

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, сімнадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

R_a і R_b разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють або частково ненасичений циклоалкіл, або арил, або гетероцикл, або гетероарил з 5 або 6 ланками, що містить один або два гетероатоми вибраних з O, S або N;

35 за умови, що випадок, коли R_a і R_b разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють п'ятиланковий цикл, і цей цикл містить атом азоту і атоми вуглецю, причому цей цикл є частково насиченим або ненасиченим, виключений;

причому ці частково ненасичений циклоалкіл, арил, гетероцикл або гетероарил можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R_3 ;

40 R_3 , коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, C_1 - C_6 -алкіл, оксо; причому C_1 - C_6 -алкільна група може бути заміщена гідроксигрупою або -OC(O)- C_1 - C_6 -алкільною групою;

або

R_3 , коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну групу.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, вісімнадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

45 R_a і R_b разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють або частково ненасичений циклоалкіл, або арил, або гетероцикл, або гетероарил з 5 або 6 ланками, що містить один або два гетероатоми, вибрані з O, S або N;

50 за умови, що випадок, коли R_a і R_b разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють п'ятиланковий цикл, і цей цикл містить атом азоту і атоми вуглецю, причому цей цикл є частково насиченим або ненасиченим, виключений;

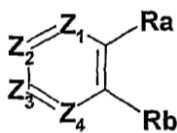
причому ці частково ненасичений циклоалкіл, арил, гетероцикл або гетероарил можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R_3 ;

55 R_3 , коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, метил, оксо; причому метильні групи можуть бути заміщені гідроксигрупою або -OC(O)-трет-бутилом;

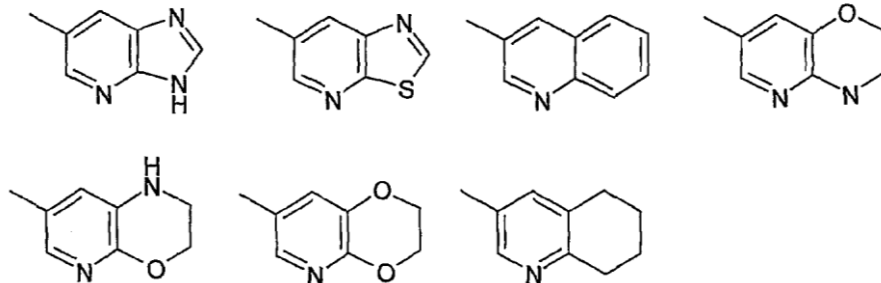
або

R_3 , коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню або метильну групу.

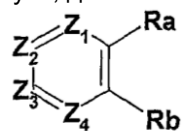
Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, дев'ятнадцяту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких A означає групу формули:



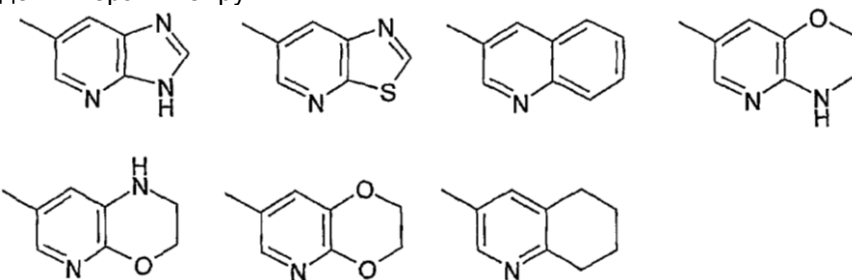
де А вибраний з груп



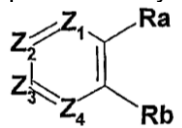
- 5 причому ці групи можливо заміщені R_2 і R_3 , як визначено в загальній формулі (I) вище.
Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, двадцять групу сполук утворюють сполуки, для яких А означає групу формули:



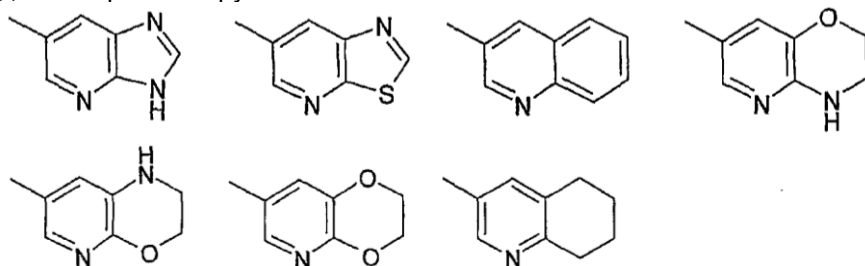
де А вибраний з груп



- 10 причому ці групи можливо заміщені R_2 і R_3 , як визначено в загальній формулі (I) вище; і
 R_2 означає атом водню;
 R_3 , коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, C_1 - C_6 -алкіл, оксо; причому C_1 - C_6 -алкільна група може бути заміщена гідроксигрупою або $-OC(O)-C_1-C_6$ -алкілом;
15 або
 R_3 , коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну групу.
Ізі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, двадцять першу підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких А означає групу формули:



- 20 де А вибраний з груп



причому ці групи можливо заміщені R_2 і R_3 , як визначено в загальній формулі (I) вище;

причому R_3 , коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, метил, оксо; причому метильна група може бути заміщена гідроксигрупою або $-OC(O)$ -трет-бутилом;

або

5 R_3 , коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню або метильну групу.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, двадцять другу підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких дані вище за визначення X_1 , X_2 , X_3 і X_4 , n , Y , W , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 ; Ra і Rb комбінуються.

10 Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, двадцять третю підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають групу $C-R_1$; або ж X_1 , X_2 , X_3 означають групу $C-R_1$; а X_4 означає атом азоту;

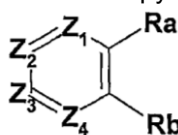
R_1 вибраний з атома водню, атома галогену, C_1 - C_6 -фторалкільної групи, $-Si-(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$;

n дорівнює 1;

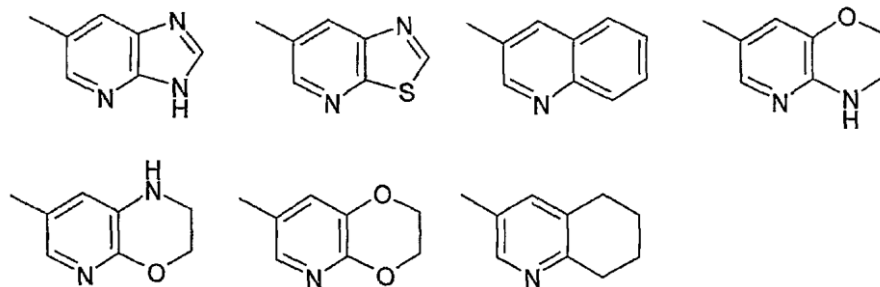
15 Y означає арил або гетероарил, можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з атома галогену, C_1 - C_6 -алкільної, C_1 - C_6 -фторалкільної групи;

W означає атом кисню;

A означає групу формули:



20 де A вибраний з груп



причому ці групи можливо заміщені R_2 і R_3 , як визначено в загальній формулі (I) вище;

R_2 означає атом водню;

25 R_3 , коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, C_1 - C_6 -алкіл, оксо; причому C_1 - C_6 -алкільна група може бути заміщена гідроксигрупою або $OC(O)$ - C_1 - C_6 -алкілом;

або

R_3 , коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну групу.

30 Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, двадцять четверту групу сполук визначають таким чином, що сполуки, для яких

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають групу $C-R_1$;

R_1 вибраний з атома водню, атома галогену, C_1 - C_6 -алкільної групи, C_1 - C_6 -фторалкільної групи, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -фторалкокси, NR_4R_5 , C_1 - C_6 -тіоалкільної, фенільної або ізоксазолільної групи; причому фенільна група можливо заміщена одним або декількома

35 замісниками R_9 , однаковими або що відрізняються один від одного;

R_4 і R_5 незалежно один від одного означають атом водню або C_1 - C_6 -алкільну групу,

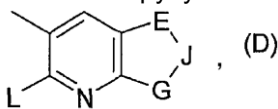
W означає атом кисню;

n дорівнює 0;

40 Y означає феніл, можливо заміщений одним або декількома замісниками R_9 , однаковими або які відрізняються один від одного; або Y означає ізоксазол;

R_9 означає атом галогену, C_1 - C_6 -алкільну групу, C_1 - C_6 -алкокси, ціано;

A означає групу D:



в якій

L означає атом водню, атом галогену або C₁-C₄-алкокси-групу; п'ятиланковий цикл є частково насиченим або ненасиченим; J означає N або C=O; E і G незалежно один від одного означають атом кисню або сірки або групу C=O, CH₂ або N-R'; R' означає атом водню або C₁-C₄-алکیلну групу або арил-C(O)-, причому арильна група можливо заміщена однією або декількома C₁-C₆-алкілними групами;

виключені.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, одна підгрупа представлена сполуками загальної формули (I'), в якій:

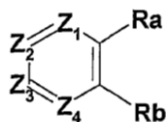
R₃, коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, тіол, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₃-алкілен, C₃-C₇-циклоалкілокси-C₁-C₃-алкілен, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленокси; причому C₁-C₆-алкільна, C₃-C₇-циклоалкільна, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленова, C₁-C₆-фторалкільна групи, групи C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленокси, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₃-алкілен, C₃-C₇-циклоалкілокси-C₁-C₃-алкілен, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленокси;

Зі сполук загальної формули (I'), що є об'єктами винаходу, першу підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких X₁, X₂, X₃ і X₄ незалежно один від одного означають групу C-R₁; і R₁ вибраний з атома водню, атома галогену, зокрема, атома фтору.

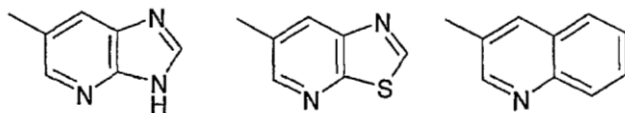
Зі сполук загальної формули (I'), що є об'єктами винаходу, другу підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких n дорівнює 1, і Y означає арил, зокрема, феніл, можливо заміщений одним або декількома атомами галогену, зокрема, фтору.

Зі сполук загальної формули (I'), що є об'єктами винаходу, третю підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких W означає атом кисню.

Зі сполук загальної формули (I'), що є об'єктами винаходу, четверту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких A означає групу формули:



де A вибраний з груп



причому ці групи можливо заміщені R₂ і R₃, як визначено в загальній формулі (I) вище.

Зі сполук загальної формули (I'), що є об'єктами винаходу, п'яту підгрупу сполук утворюють сполуки, для яких

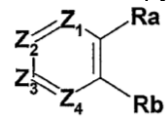
X₁, X₂, X₃ і X₄ незалежно один від одного означають групу C-R₁; і R₁ вибраний з атома водню, атома галогену, зокрема, атома фтору;

в яких n дорівнює 1;

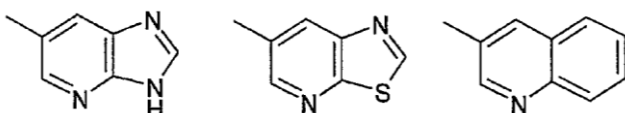
Y означає арил, зокрема, феніл, можливо заміщений одним або декількома атомами галогену, зокрема, фтору;

W означає атом кисню;

A означає групу формули:



де A вибраний з груп



причому ці групи можливо заміщені R₂ і R₃, як визначено в загальній формулі (I) вище.

Зі сполук загальної формули (I), що є об'єктами винаходу, можна, зокрема, назвати наступні сполуки:

1. N-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

2. N-(2-метилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
3. N-(тіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
4. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
5. N-(хінолеїн-3-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
6. N-(2-гідроксиметил-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
7. N-(3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
8. N-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід
9. N-(3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
10. N-(4-метил-3,4-дигідро-2H-піrido[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
11. N-(2-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
12. N-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піrido[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
13. 2,2-диметилпропаноат [6-[[[5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл]метил
14. N-(2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
15. N-(6-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідрохінолеїн-3-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
16. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
17. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
18. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
19. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
20. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
21. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
22. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
23. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
24. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід
25. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
26. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
27. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
28. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
29. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
30. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід
31. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід
32. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

33. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[[3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

34. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[[3-трифторметил)феніл]метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

35. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[[3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

36. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

37. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

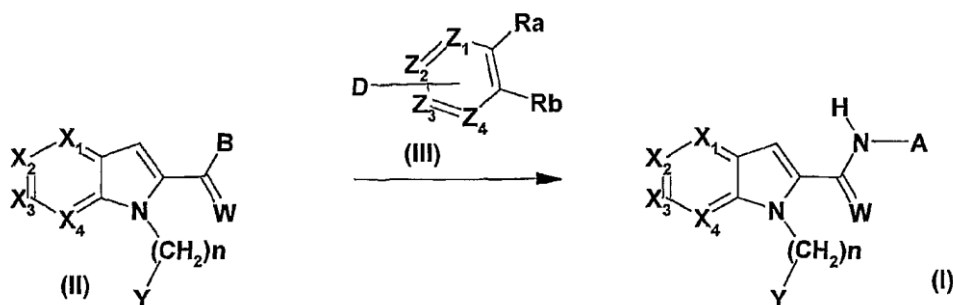
38. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[[3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

39. N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[[3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Під групою, що видаляється, далі розуміють групу, яку можна легко відщепити від молекули шляхом розриву гетеролітичного зв'язку, з відходом електронної пари. Так, ця група легко може бути заміщена іншою групою, наприклад, під час реакції заміщення. Такими групами, що видаляються, є, наприклад, галогени або активована гідроксигрупа, як метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, трифлат, ацетат, і т.д. Приклади груп, що видаляються, а також способи їх отримання вказані в "Advances in Organic Chemistry", J. Mardi, 3rd Edition, Wiley Interscience, 2001.

Далі під захисною групою розуміється група, яка може тимчасово впровадитися в хімічну структуру в цілях тимчасово інактивувати частину молекули при реакції, і яку можна легко видалити на більш пізньому етапі синтезу. Приклади захисних груп, а також посилання, що стосуються їх властивостей, наводяться в T.W. Greene, P.G.M. Wutz, 3rd Edition, Wiley Interscience, 1999.

Згідно з винаходом, сполуки загальної формули (I) можна отримати способом, проілюстрованим наступною загальною схемою 1



Сполуки (I) можуть бути отримані реакцією сполуки загальної формули (II), в якій В відповідає гідроксильній групі, а X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y і W такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, з аміном загальної формули (III), в якій Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra і Rb такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, а D відповідає аміногрупі, в присутності зв'язувального, такого, як діалкілкарбодіїмід, гексафторфосфат [[бензотриазол-1-іл)окси][трис(піролідино)]фосфонію, діетилціанофосфонат або будь-яке інше зв'язувальне, відоме фахівцям, можливе в присутності основи, як триетиламін, в розчиннику, такому, наприклад, як диметилформамід.

З іншого боку, сполуки (I) можуть бути отримані реакцією сполуки загальної формули (II), в якій В означає групу C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкілокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіленокси або арил- C_1 - C_3 -алкіленокси, і X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y і W такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, з амідом сполуки формули (III), в якій Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra і Rb такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, і D відповідає аміногрупі, при кип'ятінні із зворотним стоком розчинника, такого, як толуол. Амід алюмінію сполуки загальної формули (III) готують попереднім впливом триметилалюмінію на аміни загальної формули (III).

Сполуки (I) можуть бути також отримані реакцією сполуки загальної формули (II), в якій В відповідає атому хлору, і X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y і W такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, з аміном загальної формули (III), в якій Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra і Rb такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, а D відповідає аміногрупі, по реакції в розчині, в такому розчиннику, як дихлорметан або толуолі. Сполуки загальної формули (II), в якій В відповідає атому хлору,

отримують, виходячи ізі сполук загальної формули (II), в якій В відповідає гідроксильній групі, реакцією з таким реагентом, як тіонілхлорид або оксалілхлорид, за необхідності в присутності основи, як триетиламін, в розчині в такому розчиннику, як дихлорметан.

Виходячи ізі сполук загальної формули (II), в якій В означає групу NH_2 , W означає атом кисню, і X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n і Y такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, сполуки загальної формули (I) можна отримати реакцією зі сполукою загальної формули (III), в якій Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra і Rb такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, і D відповідає групі, що видалається, яка визначена вище, такий, як атом броду або трифлатна група, наприклад, згідно з способом, аналогічним описаному в J. Am. Chem. Soc. 2001, 123 (31), 7727, або по способах, описаних в літературі або відомих фахівцях, в присутності солі міді в каталітичній кількості, в присутності каталітичної кількості ліганду міді, такого, як діамін, і все це в присутності основи, як карбонат калію, в розчиннику, такому, як діоксан.

У схемі 1 сполуки загальної формули (II) і інші реагенти, коли спосіб їх отримання не описаний, є в продажу, описані в літературі або отримані аналогічно зі способами, описаними в літературі (наприклад, D. Knittel Synthesis 1985, 2, 186; T.M. Williams J. Med. Chem. 1993, 36 (9), 1291; JP2001151771A2, WO2006/024776, WO2006/072736, WO2007/010144, WO2007/010138).

Сполуки загальної формули (III), коли спосіб їх отримання не описаний, є в продажу, описані в літературі або отримані аналогічно зі способами, описаними в літературі (Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal 1981, 47, 867; Yakugaku Zasshi 1950, 70, 187; WO2007/100758).

Сполуки загальної формули (II) або (I), в яких один з X_1 , X_2 , X_3 або X_4 відповідає атому вуглецю, заміщеному алкільною групою, можуть бути отримані реакцією зв'язування, що каталізується металом, таким як паладій або залізо, що проводиться на відповідних сполуках загальних формул (II) або (I), заміщених атомом галогену, таким, як хлор, в присутності, наприклад, галогеніду магнійалкілу або галогеніду цинкалкілу, згідно з способами, описаними в літературі (наприклад, A. Furstner et al. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124(46), 13856; G. Queguiner et al. J. Org. Chem. 1998, 63(9), 2892), або по способах, відомих фахівцях.

Сполуки загальної формули (II) або (I), в яких один з X_1 , X_2 , X_3 або X_4 відповідає атому вуглецю, заміщеному ціано, арильною або гетероарильною групою, можуть бути отримані по реакції зв'язування, що каталізується металом, таким, як паладій, загальної формули (II), що проводиться на відповідних сполуках або (I), заміщених, наприклад, атомом броду, в присутності ціаніду триметилсилілу, арилборної кислоти або гетероарилборної кислоти, або будь-яким іншим способом, описаним в літературі або відомих фахівцях.

Сполуки загальної формули (I) або (II), в яких один з X_1 , X_2 , X_3 або X_4 відповідає атому вуглецю, заміщеному групою NR_4R_5 , NR_6COR_7 або $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_8$, можуть бути отримані, виходячи з відповідних сполук загальної формули (I) або (II), заміщених, наприклад, атомом броду, по реакції зв'язування, відповідно з аміном, амідом або сульфонамідом, в присутності основи, фосфіну і каталізатора на основі паладію, згідно з способами, описаними в літературі або відомих фахівцях.

Сполуки загальної формули (I) або (II), заміщені групою $\text{C(O)NR}_4\text{R}_5$, можуть бути отримані з відповідних сполук загальної формули (I) або (II), заміщених групою ціано, згідно з способами, описаними в літературі або відомих фахівцях.

Сполуки загальної формули (I) або (II), заміщені $-\text{S(O)}-$ алкільною або $-\text{S(O)}_2-$ алкільною групою, можуть бути отримані окисненням відповідних сполук загальної формули (II) або (I), заміщених тіоалкільною групою, згідно з способами, описаними в літературі або відомих фахівцях.

Сполуки загальної формули (II) або (I), заміщені групою NR_4R_5 , NR_6COR_7 або $\text{NR}_6\text{SO}_2\text{R}_8$, можуть бути отримані з відповідних сполук загальної формули (II) або (I), заміщених нітрогрупою, наприклад, відновленням, потім ацилюванням або сульфонуванням, згідно з способами, описаними в літературі або відомих фахівцях.

Сполуки загальної формули (II) або (I), заміщені групою $\text{SO}_2\text{NR}_4\text{R}_5$, можуть бути отримані способом, аналогічним описаному в Pharmazie 1990, 45, 346, або згідно з способами, описаними в літературі або відомих фахівцях.

Сполуки загальної формули (I) або (II), в якій W означає атом сірки, можуть бути отримані, наприклад, реакцією відповідних сполук загальної формули (I) або (II), в яких W означає атом кисню, з таким реагентом, як реагент Лавессона.

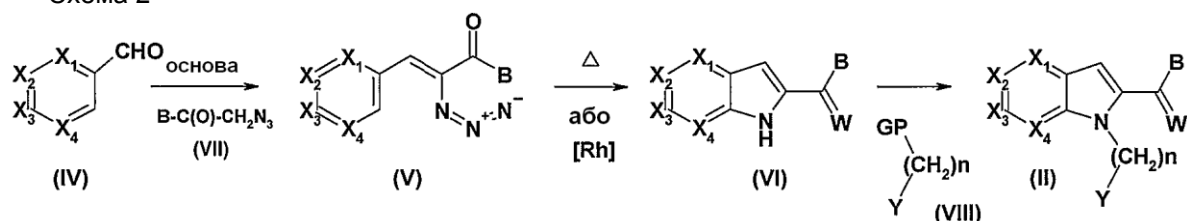
Сполуки загальної формули (I), в яких R_3 відповідає захисній групі, сполученій з азотом, такий, як ацетильна, етоксикарбонільна, трет-бутилоксикарбонільна група або бензилоксикарбонільна група, можуть бути позбавлені захисту, відповідно до хімічних методів, відомих фахівцях, щоб отримати сполуки загальної формули (I), де R_3 є атом водню.

Сполуки загальної формули (I), в яких R_3 відповідає гідроксіалкільній групі, можуть бути отримані, виходячи із сполук загальної формули (I), в яких R_3 відповідає, наприклад, ацетоксіалкільній або півалоїлоксіалкільній групі, у відповідності з хімічними методами, відомими фахівцеві, наприклад, реакцією з основою, наприклад, водним розчином гідроксиду натрію, або реакцією з алкоголятом, наприклад, метанолятом, солі, такий, як сіль літію або натрію, в спиртовому розчиннику, як метанол або етанол, або реакцією з відновником, таким, як боргідрид натрію, в такому розчиннику, як тетрагідрофуран.

Альтернативно, сполуки загальної формули (I), в яких R_3 відповідає гідроксіалкільній групі, можуть бути отримані, виходячи з відповідних сполук загальної формули (III), в якій D відповідає аміногрупі, і R_3 відповідає, наприклад, півалоїлоксіалкільній групі, по реакції з металоорганічною сполукою, такою, як триметилалюміній, з подальшим зв'язуванням зі сполукою загальної формули (II), в якій B відповідає групі C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкілокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіленокси- або арил- C_1 - C_3 -алкіленокси, і X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n, Y і W такі, як визначено в загальній формулі (I) вище, з подальшою обробкою в кислому середовищі.

Сполуки загальної формули (II), згідно з схемою 1, в якій один з X_1 , X_2 , X_3 або X_4 відповідає групі C- R_1 , де R_1 означає групу $-Si(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$, і B означає C_1 - C_6 -алкоксильну групу, можуть бути отримані, наприклад, за способом, проілюстрованим на схемі 2.

Схема 2



Згідно з цим способом, сполуки загальної формули (II), визначені так, що n дорівнює 1, 2 або 3, отримують реакцією відповідних сполук (VI) з реагентом (VIII), де GP означає групу, що видаляється, таку, як атом хлору, бром або йоду, і n дорівнює 1, 2 або 3. Реакція утворення сполук загальної формули (II) може бути здійснена в присутності основи, такої, як гідрід натрію або карбонат калію, в полярному розчиннику, як диметилформамід, диметилсульфоксид або ацетоні (n=1: Kolasa T., Bioorg. Med. Chem. 1997, 5 (3) 507, n=2: Abramovitch R., Synth. Commun., 1995, 25 (1), 1).

Коли сполука загальної формули (VIII) визначена так, що n дорівнює 1, 2 або 3, і GP означає гідроксильну групу, сполуки загальної формули (II) можуть бути отримані по реакції сполуки загальної формули (VI) зі сполукою загальної формули (VIII) в присутності фосфіну, як, наприклад, трифенілфосфін, і такого реагенту, як, наприклад, діетилазодикарбоксилат, в розчині в такому розчиннику, як дихлорметан або тетрагідрофуран (O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1-28).

Аналогічно, сполуки загальної формули (II) можуть бути отримані по реакції сполук загальної формули (VI) зі сполукою загальної формули (VIII) в присутності фосфіну, нанесеного на смолу, і такого реагенту, як, наприклад, діізопропілазодикарбоксилат, в розчині в такому розчиннику, як дихлорметан або тетрагідрофуран.

Коли сполука загальної формули (VIII) визначена так, що n дорівнює 0, і GP означає групу, що видаляється, таку, як атом хлору, бром або йоду, реакція утворення сполук загальної формули (II) може бути здійснена шляхом застосування і адаптації способів, описаних в S.L. Buchwald et al. (J. Am. Chem. Soc, 2001, 123, 7727, і 2002, 124, 11684), переважно в інертній атмосфері в основному середовищі, наприклад, в присутності трифосфату калію, в присутності солі міді, такої, як йодид міді, за необхідності в присутності добавки, такої, як N, N'-диметилциклогексан-1,2-діамін, все це в органічному розчиннику, такому, як толуол.

Сполуки загальної формули (VI) отримують з ароматичних або гетероароматичних альдегідів, заміщених силанільною групою, загальної формули (IV), в якій X_1 , X_2 , X_3 і X_4 такі, як визначено в загальній формулі (I), причому один з них відповідає силанільній групі, по реакції з алкілазидоацетатом загальної формули (VII), в якій B означає C_1 - C_6 -алкоксильну групу, таку, наприклад, як етилазидоацетат, в присутності основи, такої, як етоксид натрію, в розчиннику, як етанол або метанол, щоб отримати алкілазидо-2-цинамати загальної формули (V). Ці останні потім перетворюють в складні індолільні або азаіндолільні ефіри при кип'ятінні зі зворотнім стоком розчинника, наприклад, в ксилолі або толуолі, шляхом пристосування протоколів, описаних в літературі (Hemetsberger et al Monatsh. Chem., 1969, 100, 1599 і 1970, 101, 161; P.

Roy et al *Synthesis*, 2005, 16, 2751-2757; R. Guillard et al *J. Heterocyclic Chem.*, 1981, 18, 1365-1377; W. Rees et al *J. Chem. Soc, Perkin Trans 1* 1984, 2189-2196; P. Molina et al *J. Org. Chem.*, 2003, 68(2), 489-499; 3. Moody et al *J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1* 1984, 2189-2196; J. Sawyer et al *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 893-896; D. Tanner Synlett 2006, 18, 3140-3144).

5 Альтернативно, утворення сполук загальної формули (VI) можна здійснити шляхом розкладання алкілазидо-2-цинамату загальної формули (V), в присутності димерного комплексу родію, в розчиннику, такому, як толуол, при температурі від 25 °C до 60 °C, згідно з адаптацією протоколів, описаних в літературі (Tom G. Drivers et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, 129, 7500-7501; J. Sawyer et al. *J. Med. Chem.*, 2005, 48, 893-896).

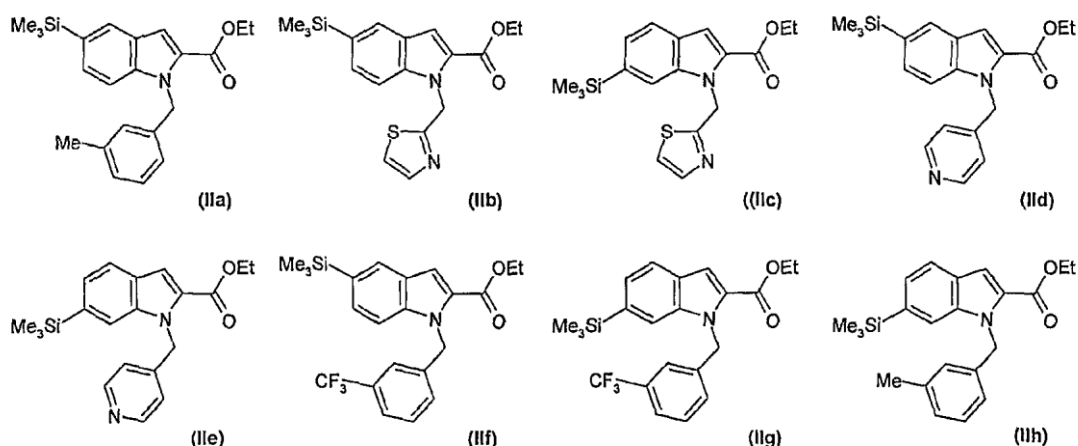
10 Ароматичні або гетероароматичні альдегіди, заміщені силанільною групою, загальної формули (IV), коли їх немає в продажу, можуть бути отримані з відповідних ароматичних або гетероароматичних альдегідів, переважно прихованих, наприклад, у вигляді ацеталю, заміщених атомом галогену, таким, як бром або йод, в положенні, куди повинна бути введена силанільна група:

15 - наприклад, реакцією з дисиланом, таким, як гексаметилдисилан, в присутності каталітичної кількості металевого комплексу, переважно комплексу паладію, як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)паладій, без розчинника або в розчиннику, переважно полярному, як, наприклад, гексаметилфосфорамід, в присутності основи, як карбонат калію, при температурі від 20 °C і до температури кипіння розчинника (адаптація протоколів, описаних в літературі: J. Babin et al. *J. Organometal. Chem.*, 1993, 446 (1-2), 135-138; E. Shirakawa et al. *Chem. Commun.*, 2000, 1895-1896; L. Goossen et al. *Synlett*, 2000, 1801-1803; H. Matsumoto et al. *J. organometal. Chem.*, 1975, 85, C1; FR2677358).

20 - наприклад, реакцією з дисиланом, таким, як гексаметилдисилан, в присутності сильної основи, як, наприклад, метоксид калію або натрію, в полярному розчиннику, як, наприклад, гексаметилфосфорній триамід (HMPT), при температурі близько 20 °C (адаптація протоколів, описаних в літературі: A.I. Meyers et al. *J. Org. Chem.*, 1977, 42 (15), 2654-2655; K. Ishimaru et al. *Heterocycles*, 2001, 55 (8), 1591-1597).

Ароматичні або гетероароматичні альдегіди загальної формули (IV), заміщені силанільною групою, коли їх немає в продажу, можуть бути також отримані з відповідних ароматичних або гетероароматичних дигалогенідів, таких, як дибромні похідні, в положенні, в яке повинна бути введена силанільна група, шляхом обміну з металоорганічною сполукою, як, наприклад, н-бутиллітій. Отримані так ароматичні або гетероароматичні металеві сполуки можуть потім вступати в реакцію з органогалогеносиланами або бути перетворені в формільні похідні шляхом адаптації методів, описаних в літературі. Реакція проводиться переважно при низьких температурах, що становлять від -110 °C і до температури навколишнього середовища, в розчиннику, як простий ефір або ТГФ (адаптація протоколів, описаних в літературі: Bao-Hui Ye et al. *Tetrahedron*, 2003, 59, 3593-3601; P. Pierrat et al. *Synlett* 2004, 13, 2319-2322; K.T. Warner et al. *Heterocycles* 2002, 58, 383; D. Deffieux et al. *J. Organometal. Chem.*, 1994, 13(6), 2415-2422; WO2005080328; S.G.Davies et al. *J. Chem. Soc, Perkin Trans 1* 1991, 501; G. Queguiner et al. *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 4494-4497; G. Breton et al. *Tetrahedron* 2000, 56 (10), 1349-1360; S. De Montis et al. *Tetrahedron* 2004, 60(17), 3915-3920; L. Buchwald et al. *J. Am. Chem. Soc.*, 1998, 120, 4960-4976).

Об'єктом винаходу, згідно з іншим його аспектом, є також сполуки загальної формули (IIa), (IIb), (IIc), (IId), (IIe), (IIf), (IIg) і (IIh), в яких Me означає метильну групу, а Et означає етильну групу. Ці сполуки підходять як проміжні продукти синтезу сполук загальної формули (I).



Складний ефір (IIa), (IIb), (IIc), (IIId), (IIe), (IIIf), (IIg) і (IIh) отримані у відповідності зі способами, описаними в прикладах 18, 22, 25, 28, 31, 32, 35 і 37.

Наступні приклади описують отримання деяких сполук згідно з винаходом. Ці приклади не є обмежувальними і усього лише ілюструють даний винахід. Наведені номери сполук посилають до номерів в таблиці 1. Елементний мікроаналіз, аналізи РХ-МС (рідинна хроматографія в поєднанні з мас-спектрометрією) і спектри ІК або ЯМР підтверджують структури отриманих сполук.

Приклад 1 (Сполука 1)

N-(2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-індол-2-карбоксамід

1.1 5-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-індол-2-карбонова кислота

Водний розчин гідроксиду натрію, отриманий з 1,15 г (28,92 ммоль) таблетки гідроксиду натрію в 50 мл води, додавали до розчину 7,6 г (24,10 ммоль) 5-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-індол-2-етилкарбоксилату (WO2006/024776) в 241 мл етанолу. Суміш гріли дві години, потім концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду речовину вводили в 200 мл води. Розчин промивали два рази 100 мл етилового ефіру, підкислених шляхом послідовних додавань невеликих кількостей концентрованої соляної кислоти, потім екстрагували 200 мл етилацетату. Нарешті, органічну фазу промивали два рази 100 мл води, один раз 50 мл насиченого розчину хлориду натрію, сушили над сульфатом магнію і концентрували при зниженому тиску. Після сушіння при 50 °С при зниженому тиску отримано 6,4 г очікуваного продукту у вигляді твердої речовини, яку використовували як є в подальшому синтезі.

1.2 N-(2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-індол-2-карбоксамід (сполука 1)

До перемішаного при 20 °С розчину 0,25 г (0,87 ммоль) 5-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти, отриманої на етапі 1.1, 183 мг (0,96 ммоль) гідрохлориду N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодііміду (EDAC) і 129 мг (0,96 ммоль) 1-гідрокси-бензотриазолу (НОВТ) в 8 мл ДМФА додавали 130 мікролітрів (0,96 моль) триетиламіну, потім 224 мг (1,13 ммоль) гідрохлориду 6-аміно-2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин (Ukrainskii Khimicheskii Zhurnal 1981, 47, 867). Реакційну суміш перемішували 8 годин при 20 °С, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий в результаті продукт вводили в 100 мл води і фільтрацією збирали осад, який очищали хроматографічно на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу. Фракції, що містять продукт, з'єднували і випарювали до чверті об'єму. До розчину додавали 50 мл *n*-гептану і фільтрацією збирали тверду фазу, яку сушили при зниженому тиску. Таким чином було виділено 150 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення 274-275 °С

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 10,59 (с, 1Н); 8,59 (с, 1Н); 8,3 (с, 1Н); 7,6 (м, 2Н); 7,46 (с, 1Н); 7,32 (м, 1Н); 7,19 (м, 1Н); 7,07 (м, 1Н); 6,92 (м, 2Н); 5,91 (с, 2Н); 3,78 (с, 3Н); 2,6 (с, 3Н).

Приклад 2 (Сполука 2)

N-(2-метилтіазоло[5,4-*b*]піридин-6-іл)-5-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-індол-2-карбоксамід

Діяли згідно з способом, близьким до способу прикладу 1.2, виходячи з 0,5 г (1,74 ммоль) 5-фтор-1-(3-фторбензил)-1Н-індол-2-карбонової кислоти, отриманої на етапі 1.1, і 0,345 г (2,09 ммоль) 6-аміно-2-метилтіазоло[5,4-*b*]піридин (Yakugaku Zasshi 1950, 70, 187). У кінці реакції продукт концентрували при зниженому тиску, потім вводили в 100 мл води. Фільтрацією збирали осад, який очищали хроматографічно на колонці з глиноземом, елюючи сумішшю

дихлорметану і метанолу. Отриманий в результаті продукт перекристалізовували в метанолі і фільтрацією збирали тверду фазу, яку сушили при зниженому тиску. Таким чином було виділено 340 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення 264-265 °C

5 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,85 (с, 1H); 8,9 (с, 1H); 8,67 (с, 1H); 7,61 (м, 2H); 7,51 (с, 1H); 7,31 (м, 1H); 7,2 (м, 1H); 7,05 (м, 1H); 6,9 (м, 2H); 5,9 (с, 2H); 2,87 (с, 3H).

Приклад 3 (Сполука 3)

N-(тіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-індол-2-карбоксамід

10 Діяли згідно з способом, близьким до способу прикладу 1.2, виходячи з 0,32 г (1,11 ммоль) 5-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-індол-2-карбонової кислоти, отриманої на етапі 1.1, і 0,2021 г (1,34 ммоль) 6-амінотіазоло[5,4-b]піридин (WO2007/100758). У кінці реакції продукт концентрували при зниженому тиску, потім вводили в 100 мл води. Фільтрацією збирали осад, який очищали хроматографічно на колонці з оксидом алюмінію, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу. Отриманий в результаті продукт перекристалізовували в суміші дихлорметану і н-гептану.

15 Таким чином було виділено 30 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення 250-251 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,9 (с, 1H); 9,57 (с, 1H); 9 (с, 1H); 8,98 (с, 1H); 7,61 (м, 2H); 7,51 (с, 1H); 7,31 (м, 1H); 7,2 (м, 1H); 7,08 (м, 1H); 6,92 (м, 2H); 5,91 (с, 2H).

Приклад 4 (Сполука 13)

20 2,2-диметилпропаноат [6-[[[5-фтор-1-(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-іл]карбоніл]амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл]метилу

4.1 2,2-диметилпропаноат (6-нітротіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу

Суміш 6 г (29,48 ммоль) 2-хлор-3,5-динітропіридину і 7,74 г (44,22 ммоль) 2-аміно-2-тіооксоетилпівалату в 50 мл сульфолану гріли 2 години при 105 °C. Після цього до суміші 25 додавали 150 мл етилацетату і органічну фазу промивали 3 рази 200 мл води, потім один раз 100 мл насиченого розчину хлориду натрію. Потім органічну фазу відділяли, сушили над сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий продукт очищали хроматографічно на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю гептану і етилацетату. Отримано 1,45 г твердої жовтої речовини.

30 ¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 9,55 (д, 1H); 9,09 (д, 1H); 5,59 (с, 2H); 1,38 (с, 9H).

4.2 2,2-диметилпропаноат (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу

Суміш 0,75 г (2,54 ммоль) 2,2-диметилпропаноату (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.1, і 1,68 г (8,89 ммоль) хлориду олова в 50 мл етилацетату перемішували 30 хвилин при 50 °C. Після цього реакційну суміш виливали на 100 мл крижаної води. pH водного розчину нейтралізували послідовними додаваннями розчину гідроксиду натрію. Потім водну фазу екстрагували 3 рази 50 мл етилацетату. Органічні фази з'єднували, сушили, потім концентрували при зниженому тиску. Таким чином було отримано 0,7 г твердої речовини, які використовували як є в подальшому синтезі.

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 8,05 (д, 1H); 7,42 (д, 1H); 5,37 (с, 2H); 1,21 (с, 9H).

40 4.3 2,2-диметилпропаноат [6-[[[5-фтор-1-(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-іл]карбоніл]амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл]метилу (сполука 13)

При 0 °C по краплях наливали 240 мікролітрів (2,78 ммоль) оксалілхлориду в розчин 0,4 г (1,39 ммоль) 5-фтор-1-(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбонової кислоти, отриманої на етапі 1.1, в 10 мл дихлорметану і 0,5 мл диметилформаміду. Суміш перемішували 15 хвилин при 0°, потім 1 годину при 20 °C. Після цього додатково додавали 120 мікролітрів (1,39 ммоль) оксалілхлориду і перемішування продовжували 30 хвилин при 20 °C. Потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску і вводили в 5 мл тетрагідрофурану. В інертній атмосфері додавали 290 мікролітрів триетиламіну, потім розчин 0,44 г (1,67 ммоль) 2,2-диметилпропаноату (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.2, в 10 мл тетрагідрофурану. Реакційну суміш перемішували 15 годин при 20 °C, одну годину при 40 °C, потім концентрували при зниженому тиску і вводили в 100 мл води. Водну фазу екстрагували три рази 50 мл етилацетату. Органічні фази з'єднували, послідовно промивали 50 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, 50 мл насиченого розчину хлориду натрію, потім сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий так продукт очищали на колонці з глиноземом, елюючи дихлорметаном. Таким чином було виділено 0,15 г очікуваного продукту.

Температура плавлення 224-225 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,89 (с, 1H); 8,71 (с, 1H); 7,52 (м, 2H); 7,45 (с, 1H); 7,29 (м, 1H); 7,15 (м, 1H); 7,00 (м, 1H); 6,9 (м, 1H); 6,81 (м, 1H); 5,86 (с, 2H); 5,49 (с, 2H); 1,12 (с, 9H).

60

Приклад 5 (Сполука 5)

N-(хінолеїн-3-іл)-5-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-індол-2-карбоксамід

По краплях додавали 1,19 мл (2,38 ммоль) розчину триметилалюмінію 2 М в толуолі до розчину, що перемішується при 0 °С в інертній атмосфері, 0,274 г (1,9 ммоль) 3-амінохінолеїну в 40 мл сухого толуолу. Потім суміш перемішували при 50 °С. Через 15 хвилин по краплях додавали розчин 0,5 г (1,59 ммоль) 5-фтор-1-(3-фторбензил)-1H-індол-2-етилкарбоксилату (WO2006/024776) в 10 мл толуолу. Реакційну суміш перемішували 18 годин при температурі зворотного холодильника, потім охолоджений розчин виливали на 20 мл води. До суміші додавали 15 мл розчину соляної кислоти 1 н. і 100 мл етилацетату. Органічну фазу відділяли, потім послідовно промивали 20 мл розчину соляної кислоти 1 н., 20 мл води і 20 мл насиченого розчину хлориду натрію, потім сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий таким чином продукт розтирали в 10 мл гарячого толуолу. Осад збирали фільтрацією. Таким чином, після сушіння було виділено 295 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення 244-246 °С

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 10,91 (с, 1H); 9,15 (д, 1H); 8,88 (д, 1H); 8 (м, 2H); 7,62 (м, 5H); 7,32 (м, 1H); 7,21 (м, 1H); 7,08 (м, 1H); 6,92 (м, 2H); 5,95 (с, 2H).

Приклад 6 (Сполука 4)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

При перемішуванні при 20 °С додавали 50 мг (2,03 ммоль) натрію до 8 мл метанолу. Через 15 хвилин додавали розчин 0,15 г (0,28 ммоль) 2,2-диметилпропаноату [6-[[[5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл]метилу (сполука 13, отримана на етапі 4.3), в 16 мл метанолу. Продовжували перемішувати при 20 °С протягом 15 хвилин, потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску, потім вводили в 200 мл одномолярного розчину хлориду амонію. Водну фазу екстрагували три рази 50 мл етилацетату. Органічні фази з'єднували, промивали 50 мл насиченого розчину хлориду натрію, потім сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Отриманий так продукт очищали на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу. Таким чином було виділено 70 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення 225-226 °С

¹H-ЯМР (CDCl₃), δ (м.ч.): 10,84 (с, 1H); 8,92 (д, 1H); 8,72 (д, 1H); 7,61 (м, 2H); 7,5 (с, 1H); 7,35 (м, 1H); 7,2 (м, 1H); 7,08 (м, 1H); 6,92 (м, 2H); 6,37 (м, 1H); 5,91 (с, 2H); 4,9 (с, 2H).

Приклад 7 (Сполука 6)

N-(2-гідроксиметил-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

7.1 2-гідроксиметил-6-нітро-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин і 3-метил-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридин

Суміш 3,1 г (18,44 ммоль) 3-аміно-5-нітро-2-метиламінопіридину і 3,5 г (46,09 ммоль) гліколевої кислоти нагрівали до 150 °С. Через 75 хвилин суміш охолоджували, потім розчиняли в 50 мл соляної кислоти 1 н. Значення рН водної фази встановлювали на 9 послідовними додаваннями концентрованого гідроксиду натрію, потім суміш концентрували при зниженому тиску. Отриману тверду фазу очищали хроматографічно на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу. Таким чином було виділено 1,5 г очікуваного продукту. Це очищення дозволило також виділити 0,2 г 3-метил-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридин.

2-гідроксиметил-6-нітро-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин:

РХ-МС: [МН]⁺ 209¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м.ч.): 9,3 (д, 1H); 8,89 (д, 1H); 5,88 (м, 1H); 4,83 (м, 2H); 3,95 (т, 3H).

3-метил-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридин:

РХ-МС: [МН]⁺ 179¹H-ЯМР (DMSO-d₆), δ (м.ч.): 9,31 (д, 1H); 8,95 (д, 1H); 8,79 (с, 1H); 3,95 (т, 3H).

7.2 6-аміно-2-гідроксиметил-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин

Суспензію 0,5 г (2,4 моль) 2-гідроксиметил-6-нітро-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридину, отриманого на попередньому етапі, і 0,3 г 10 %-го паладію на вугіллі перемішували 3 години при тиску азоту 2,5 атм. Після цього суспензію фільтрували через целітний тампон і фільтрат концентрували при зниженому тиску. Таким чином було виділено 0,4 г очікуваного продукту, які використовували як є в подальшому синтезі.

РХ-МС: [МН]⁺ 179

7.3

N-(2-гідроксиметил-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 6)

Сполука 6 була синтезована способом, близьким до описаного в прикладі 1.2, виходячи з 6-аміно-2-гідроксиметил-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин, описаного на попередньому етапі, і 5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбонової кислоти, описаної на етапі 1.1.

Температура плавлення: 231-232 °C

5 ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 10,67 (с, 1Н); 8,68 (с, 1Н); 8,4 (с, 1Н); 7,6 (м, 2Н); 7,48 (с, 1Н); 7,33 (м, 1Н); 7,18 (тхд, 1Н); 7,055 (тхд, 1Н); 6,94 (м, 2Н); 5,92 (с, 2Н); 5,69 (т, 1Н); 4,8 (д, 2Н); 3,88 (с, 3Н)

Приклад 8 (Сполука 7)

10 N-(3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбоксамід

8.1 6-аміно-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин

Цю сполуку отримували способом, близьким до описаного для етапу 7.2, виходячи з 3-метил-6-нітро-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину, отриманого на етапі 7.1.

РХ-МС: [МН]⁺ 149

15 8.3 N-(3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбоксамід (сполука 7)

Сполука 7 була синтезована способом, близьким до описаного в прикладі 1.2, виходячи з 6-аміно-3-метил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридину, описаного на попередньому етапі, і 5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбонової кислоти, описаної на етапі 1.1.

20 Температура плавлення: 235-236 °C

¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 10,68 (с, 1Н); 8,69 (с, 1Н); 8,42 (м, 2Н); 7,6 (м, 2Н); 7,49 (с, 1Н); 7,32 (м, 1Н); 7,19 (м, 1Н); 7,06 (м, 1Н); 6,92 (м, 2Н); 5,91 (с, 2Н); 3,87 (с, 3Н).

Приклад 9 (Сполука 8)

25 N-(2,3-диметил-3Н-імідазо[4,5-*b*]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-карбоксамід

Ця сполука була отримана за способом, близьким до описаного в прикладі 1.2, виходячи з 5-трифторметил-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-піроло[2,3-*b*]піридин-2-карбонової кислоти (WO2008093024).

Температура плавлення: 274-275 °C

30 ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 10,75 (с, 1Н); 8,83 (с, 1Н); 8,76 (с, 1Н); 8,55 (с, 1Н); 8,28 (с, 1Н); 7,63 (с, 1Н); 7,32 (м, 1Н); 7,07 (м, 1Н); 6,98 (м, 2Н); 6,01 (с, 2Н); 3,76 (с, 3Н); 2,6 (с, 3Н).

Приклад 10 (Сполука 9)

35 N-(3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбоксамід

10.1 5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбоксамід

До суспензії 2 г (6,96 ммоль) 5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбонової кислоти, що перемішується при 20 °C, отриманої на етапі 1.1, в 80 мл сухого толуолу, додавали 5,08 мл (69,62 ммоль) тіонілхлориду. Реакційну суміш перемішували 2 години із зворотним холодильником, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий продукт вводили в 10 мл дихлорметану і по краплях виливали цей розчин на розчин 9,12 мл (69,62 ммоль) 30 %-ного аміаку у воді. Реакційну суміш перемішували 14 годин при 20 °C. Після цього фільтрацією збирали тверду фазу, яку розтирали в 50 мл діізопропілового ефіру. Після фільтрації і сушіння при зниженому тиску було зібрано 0,58 г очікуваного продукту.

45 ¹Н-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 8,11 (розширений пік, 1Н); 7,5 (м, 3Н); 7,32 (м, 1Н); 7,25 (с, 1Н); 7,09 (м, 2Н); 6,89 (м, 2Н); 5,91 (с, 2Н).

10.2 N-(3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1Н-індол-2-карбоксамід (сполука 9)

У трубку високого тиску, забезпечену магнітною мішалкою, вводили 0,4 г (1,4 ммоль) амідру, отриманого на попередньому етапі, 0,31 г (1,47 ммоль) 7-бром-3,4-дигідро-2Н-піридо[3,2-*b*][1,4]оксазину, 0,08 г (0,42 ммоль) йодиду міді, 0,39 г (2,79 ммоль) карбонату калію і 10 мл сухого діоксану. Суспензію дегазували, потім додавали 53 мг (0,46 ммоль) транс-1,2-циклогександіаміну, трубку закривали і при перемішуванні гріли 16 годин при 120 °C. Після цього до середовища додавали 50 мл етилацетату і 50 мл води. Водну фазу відділяли, потім екстрагували етилацетатом (2×30 мл). Органічні фази з'єднували, промивали 50 мл води, сушили над сульфатом натрію, потім концентрували при зниженому тиску. Отриманий продукт очищали хроматографічно на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю гептану і етилацетату, потім кристалізацією в суміші гептану і дихлорметану. Таким чином було виділено 0,4 г очікуваного продукту.

Температура плавлення: 265-266 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,22 (с, 1H); 7,98 (с, 1H); 7,58 (м, 2H); 7,34 (м, 3H); 7,18 (м, 1H); 7,06 (м, 1H); 6,91 (м, 2H); 6,58 (с, 1H); 5,9 (с, 2H); 4,14 (м, 2H); 3,4 (м, 2H).

Приклад 11 (Сполука 10)

5 N-(4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Ця сполука була отримана за способом, близьким до описаного в прикладі 10.2, виходячи з 7-аміно-4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазину.

Температура плавлення: 214-215 °C

10 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,29 (с, 1H); 8,03 (с, 1H); 7,58 (м, 2H); 7,34 (м, 3H); 7,18 (м, 1H); 7,05 (м, 1H); 6,91 (м, 2H); 5,9 (с, 2H); 4,26 (м, 2H); 3,41 (м, 2H); 3,02 (с, 3H).

Приклад 12 (Сполука 11)

N-(2-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

12.1 2-метил-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридин

15 У розчин, що перемішується при 15 °C, додавали 1,5 г (9,73 ммоль) 2,3-діаміно-5-нітропіридину в 15 мл оцтової кислоти, 2,3 мл (24,33 ммоль) оцтового ангідриду. Після 15 хвилин перемішування при температурі навколишнього середовища, суміш гріли при 110 °C протягом 2 годин, потім при 140 °C протягом 7 годин. Отриману суміш концентрували при зниженому тиску і вводили в 100 мл води. Осад збирали фільтрацією. Після хроматографічного очищення на колонці з кремнеземом отримано 0,4 г очікуваного продукту.

РХ-МС: [МН]⁺ 179

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 9,2 (д, 1H); 8,7 (д, 1H); 2,62 (с, 3H).

12.2 6-аміно-2-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин

25 Цю сполуку отримували способом, близьким до описаного для етапу 7.2, виходячи з 2-метил-6-нітро-3H-імідазо[4,5-b]піридину, отриманого на етапі 12.1.

РХ-МС: [МН]⁺ 149

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,7 (д, 1H); 6,99 (д, 1H); 2,4 (с, 3H).

12.3 N-(2-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 11)

30 Ця сполука була отримана за способом, близьким до описаного в прикладі 1.2, виходячи з 5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбонової кислоти, отриманої в прикладі 1.1, і 6-аміно-2-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридину, отриманого на попередньому етапі.

Температура плавлення: 299-300 °C

35 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 12,37 (с, 1H); 10,6 (с, 1H); 8,53 (с, 1H); 8,29 (м, 1H); 7,61 (д×д, 1H); 7,58 (д×д, 1H); 7,46 (с, 1H); 7,33 (м, 1H); 7,18 (т×д, 1H); 7,05 (т×д, 1H); 6,94 (м, 2H); 5,9 (с, 2H); 2,48 (с, 3H).

Приклад 13 (Сполука 12)

N-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

40 13.1 7-бром-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин

Додавали 0,16 мл (2,62 ммоль) метилйодиду до суспензії 0,5 г (2,18 ммоль) 7-бром-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазину, 0,24 г (1,09 ммоль) хлориду бензилтриетиламонію і 0,75 г (5,46 ммоль) карбонату калію в 25 мл ацетонітрилу. Суміш перемішували 6 годин при 60 °C. Після цього осад видаляли фільтрацією. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і отриману тверду фазу вводили в 50 мл дихлорметану, потім промивали послідовно 20 мл води, 10 мл розчину соляної кислоти 0,1 н., 10 мл насиченого розчину гідрокарбонату натрію, потім 10 мл води. Після сушіння над сульфатом натрію розчин, нарешті, концентрували при зниженому тиску, щоб отримати очікуваний продукт, який використовували як є на наступному етапі.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,98 (д, 1H); 7,79 (д, 1H); 4,9 (с, 2H); 3,29 (с, 3H).

50 13.2 N-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 12)

Ця сполука була отримана за способом, близьким до описаного в прикладі 10.2, виходячи з 7-бром-1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазину, отриманого на попередньому етапі.

55 Температура плавлення: 248-250 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,61 (с, 1H); 8,23 (д, 1H); 7,91 (д, 1H); 7,59 (т×д, 2H); 7,46 (с, 1H); 7,33 (м, 1H); 7,19 (т×д, 1H); 7,06 (т×д, 1H); 6,9 (м, 2H); 5,91 (с, 2H); 4,87 (с, 2H); 3,25 (с, 3H).

Приклад 14 (Сполука 14)

60 N-(2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-b]піридин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Ця сполука була отримана за способом, близьким до описаного в прикладі 10.2, виходячи з 7-бром-2,3-дигідро-[1,4]діоксина[2,3-*b*]піридину (WO2003087098).

Температура плавлення: 224-225 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 10,49 (с, 1H); 8,1 (с, 1H); 7,71 (с, 1H); 7,59 (м, 2H); 7,41 (с, 1H); 7,31 (м, 1H); 7,18 (м, 1H); 7,04 (м, 1H); 6,91 (м, 2H); 5,89 (с, 2H); 4,4 (м, 2H); 3,88 (м, 2H).

Приклад 15 (Сполука 15)

N-(6-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідрохінолеїн-3-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Ця сполука була отримана за способом, близьким до описаного в прикладі 1.2, виходячи з 3-аміно-6-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідрохінолеїну (WO2007100758).

Температура плавлення: 204-206 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 10,51 (с, 1H); 8,61 (с, 1H); 7,89 (с, 1H); 7,59 (м, 2H); 7,43 (с, 1H); 7,32 (м, 1H); 7,19 (м, 1H); 7,04 (м, 1H); 6,90 (м, 2H); 5,90 (с, 2H); 4,82 (д, 1H); 4,01 (м, 1H); 2,92 (м, 2H); 2,78 (м, 1H); 2,62 (м, 1H); 1,93 (м, 1H); 1,79 (м, 1H).

Приклад 16 (Сполука 16)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-*b*]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

16.1 5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат

Цю сполуку отримували, приводячи в реакцію 333 мг (1,295 ммоль) 5-трифторметил-1H-індол-2-етилкарбоксилату з 0,31 мл (2,59 ммоль) 3-метилфенілметанолу в присутності 0,92 г (3,826 ммоль) (ціанометилен)трибутилфосфорану (СМВР). Реакційну суміш перемішували при 110 °C протягом 15 годин, потім концентрували досуха. Неочищений продукт реакції очищали потім флеш-хроматографією на колонці з силікагелем в суміші гептану і етилацетату, отримуючи 376 мг очікуваного продукту у вигляді масла.

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 8,18 (с, 1H); 7,81-7,78 (м, 1H); 7,61-7,57 (м, 1H); 7,53 (с, 1H); 7,14-7,12 (м, 2H); 7,01-6,91 (м, 1H); 6,75-6,73 (м, 1H); 5,88 (с, 2H); 4,31 (кв., 2H); 2,21 (с, 3H); 1,30 (т, 3H).

РХ-МС: 362([M+H]⁺)

16.2 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-*b*]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 16)

До розчину 150 мг (0,415 ммоль) 5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого згідно з протоколом, описаним на попередньому етапі, і 132 мг (0,498 ммоль) 2,2-диметилпропанату (6-амінотіазоло[5,4-*b*]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.2, в 1,5 мл сухого толуолу, що міститься в інертній атмосфері, при 0 °C по краплях додавали 0,31 мл (0,623 ммоль) розчину триметилалюмінію (2 М/толуол). Реакційну суміш перемішували 15 годин при 110 °C, потім концентрували досуха. Неочищений продукт реакції розбавляли потім 1 н. розчином соляної кислоти. Продукт екстрагували етилацетатом, потім очищали хроматографічно на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю гептану і етилацетату, отримуючи 82 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення: 315-316 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 10,97 (с, 1H); 8,92 (д, 1H); 8,70 (д, 1H); 8,22 (с, 1H); 7,81 (д, 1H); 7,62 (с, 1H); 7,60 (д, 1H); 7,14 (т, 1H); 7,03-6,97 (м, 2H); 6,87-6,84 (м, 1H); 6,38 (т, 1H); 5,91 (с, 2H); 4,87 (д, 2H); 2,19 (с, 3H).

Приклад 17 (Сполука 17)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-*b*]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

Температура плавлення: 221-222 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-*d*₆), δ (м.ч.): 11,0 (с, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,1 (с, 1H); 8,0 (д, 1H); 7,6 (с, 1H); 7,5 (д, 1H); 7,15 (т, 1H); 7,05 (м, 1H); 6,95 (с, 1H); 6,85 (м, 1H); 6,35 (т, 1H); 5,95 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 2,2 (с, 3H).

Приклад 18 (Сполука 18)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-*b*]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

18.1 1-бром-3-триметилсилілбензол

До розчину 10 г (42,39 ммоль) 1,3-дибромбензолу в 80 мл безводного Et₂O, охолодженого до -78 °C і азоту, що утримується в атмосфері, при перемішуванні по краплях протягом 30 хв. додавали 26,49 мл (42,39 ммоль) розчину BuLi (1,5 М/гексан). Після 30 хв. додаткового перемішування при -78 °C в реакційну суміш по краплях вводили 5,96 мл (46,63 ммоль) TMSCl. Продовжували перемішувати при цій температурі 90 хв. і потім реакційну суміш гідролізували

шляхом додавання 15 мл води. Продукт екстрагували етилацетатом (3×50 мл). Об'єднані органічні фази промивали насиченим водним розчином NaCl (2×25 мл), сушили над Na₂SO₄, фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт реакції очищали хроматографічно на колонці з силікагелем, елюючи гептаном, виділяючи 9,3 г очікуваного 1-бром-3-триметилсилілбензолу у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 5,75 (с, 1H), 7,46 (м, 1H), 7,4 (м, 1H), 7,22 (т, 1H), 0,2 (с, 9H).

18.2 3-триметилсилілбензальдегід

До розчину 5 г (21,89 ммоль) 1-бром-3-триметилсилілбензолу, отриманого згідно з протоколом, описаним на попередньому етапі, в 40 мл безводного Et₂O, охолодженого до 0 °C і азоту, що утримується в атмосфері, при перемішуванні по краплях протягом 30 хв. додавали 16,36 мл (26,18 ммоль) BuLi (1,6 М/гексан). Перемішування продовжували при 0 °C ще 30 хв., потім утримували при температурі навколишнього середовища протягом 90 хв. Потім в реакційну суміш вводили 2,69 мл (34,91 ммоль) ДМФА, розбавленого в 17 мл безводного Et₂O. Після 3 год. перемішування при температурі навколишнього середовища реакційну суміш гідролізували при 0 °C шляхом послідовних додавань 10 мл концентрованого розчину HCl і 100 мл води. Продукт екстрагували CH₂Cl₂ (3×50 мл). Об'єднані органічні фази промивали 100 мл води, сушили над Na₂SO₄, фільтрували і випарювали при зниженому тиску. Неочищений продукт реакції очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи з градієнтом від 10 до 20 % CH₂Cl₂ в гептані, отримуючи 1,82 г очікуваного 3-триметилсилілбензальдегіду у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,01 (с, 1H); 8,0 (с, 1H); 7,85 (д, 1H); 7,8 (д, 1H); 7,5 (дд, 1H) 0,3 (с, 9H).

18.3 2-азидо-3-(3-триметилсилілфеніл)етилпропеноат

До розчину 2 г (87,5 ммоль) натрію в 30 мл безводного EtOH, що утримується в атмосфері азоту і охолодженого до -10 °C, по краплях додавали суміш 31,4 мл (87,5 ммоль) азидоетилацетату (34 %-ного в CH₂Cl₂) і 3,9 г (21,87 ммоль) 3-триметилсилілбензальдегіду, отриманого згідно з методикою, описаною на попередньому етапі, розбавленого в 3 мл EtOH. Реакційну суміш перемішували 4 год. при 0 °C. Потім її гідролізували шляхом додавання при інтенсивному перемішуванні 100 мл водного розчину NH₄Cl (30 %). Водну фазу екстрагували AcOEt (3×50 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою, сушили над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Неочищений продукт реакції очищали хроматографічно на колонці з силікагелем, елюючи ізократичною сумішшю гептану і CH₂Cl₂ (80/20). Таким чином було виділено 1,7 г очікуваного 2-азидо-3-(3-триметилсилілфеніл)етилпропеноату у вигляді жовтого масла.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,9 (д, 1H); 7,8 (с, 1H); 7,4 (д, 1H); 7,3 (дд, 1H); 6,9 (с, 1H); 4,2 (кв., 2H); 1,2 (т, 3H); 0,15 (с, 9H)

МС: [M]⁺ 289

18.4 5-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилат

До розчину 1,7 г (5,90 ммоль) 2-азидо-3-(3-триметилсилілфеніл)етилпропеноату, отриманого згідно з методикою, описаною на попередньому етапі, в 25 мл сухого толуолу, що утримується в інертній атмосфері, додавали 0,62 г (0,59 ммоль) димерного комплексу гептафторбутирату диродію(II). Реакційну суміш перемішували 7 год. при 40 °C. У реакційну суміш додавали другу порцію 0,62 г (0,59 ммоль) димерного комплексу гептафторбутирату диродію(II), продовжуючи перемішувати і гріти при 40 °C протягом ще 1 години. Після повернення до температури навколишнього середовища реакційну суміш фільтрували на силікагелі, елюючи толуолом. Потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Отриману зеленувату тверду масу розтирали декілька разів в мінімальній кількості гептану до отримання білого порошку. Порошок сушили при зниженому тиску, отримуючи 0,87 г очікуваного 5-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату у вигляді білого порошку.

Температура плавлення 114-115 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,7 (с, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,25 (д, 1H); 7,0 (с, 1H); 4,2 (кв., 2H); 1,2 (т, 3H); 0,15 (с, 9H)

PX-МС: [M]⁺ 260

18.5 5-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука IIa)

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.1.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,87 (с, 1H); 7,55 (д, 1H); 7,43 (д, 1H); 7,36 (с, 1H); 7,13 (т, 1H); 7,01 (д, 1H); 6,91 (с, 1H); 6,73 (д, 1H); 5,80 (с, 2H); 4,29 (кв., 2H); 2,21 (с, 3H); 1,29 (т, 3H); 0,26 (с, 9H).

18.6 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 18)

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.2, виходячи з 5-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату (сполука IIa).

Температура плавлення: 154-155 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,8 (с, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 7,9 (с, 1H); 7,6 (д, 1H); 7,45 (с, 1H); 7,4 (д, 1H); 7,15 (т, 1H); 7,0 (м, 2H); 6,85 (д, 1H); 6,35 (т, 1H); 5,9 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 2,2 (с, 3H); 0,3 (с, 9H).

Приклад 19 (Сполука 19)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

Температура плавлення: 257-258 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,8 (с, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 7,8 (м, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,45 (д, 1H); 7,15 (т, 1H); 7,05 (м, 2H); 6,95 (с, 1H); 6,85 (м, 1H); 6,35 (т, 1H); 5,9 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 2,2 (с, 3H).

Приклад 20 (Сполука 20)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

20.1 2-(хлорметил)тіазол

До розчину 0,5 г (4,34 ммоль) тіазол-2-іл-метанолу в 5 мл тетрахлориду вуглецю і 6 мл бензолу додавали 1,71 г (6,51 ммоль) трифенілфосфіну. Реакційну суміш перемішували при 95 °C 2 год. Після повернення до температури навколишнього середовища реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, потім фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували при зниженому тиску і отриманий залишок очищали флеш-хроматографією на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гексану і етилацетату, отримуючи 0,4 г очікуваного 2-(хлорметил)тіазолу у вигляді ясно-жовтого масла.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,83-7,80 (м, 2H); 5,11 (с, 2H).

20.2 5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)]метил-1H-індол-2-етилкарбоксилат

До суспензії 87 мг (1,983 ммоль) гідриду натрію (55 %) в 10 мл сухого ДМФА, що утримується в інертній атмосфері, при температурі навколишнього середовища по краплях додавали 340 мг (1,322 ммоль) 5-трифторметил-1H-індол-2-етилкарбоксилату в 5 мл сухого ДМФА. Реакційну суміш перемішували 1 годину при 50 °C. Потім при 0 °C по краплях додавали розчин 265 мг (1,983 ммоль) 2-(хлорметил)тіазолу, отриманого згідно з протоколом, описаним на попередньому етапі, в 10 мл ТГФ. Потім реакційну суміш перемішували 20 год. при температурі навколишнього середовища, потім розбавляли 100 мл етилацетату. Водну фазу екстрагували 30 мл етилацетату. Сполучені органічні фази послідовно промивали насиченим водним розчином гідрокарбонату натрію, водою, насиченим водним розчином хлориду натрію, потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Отримане в результаті масло очищали хроматографічно на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю гептану і етилацетату. Було виділено 265 мг очікуваного продукту у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,18 (с, 1H); 7,95 (д, 1H); 7,72 (д, 1H); 7,65 (д, 1H); 7,62 (д, 1H); 7,54 (с, 1H); 6,20 (с, 2H); 4,34 (кв., 2H); 1,31 (т, 3H).

PX-МС: 355 ([M+H]⁺)

20.3 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 20)

Ця сполука була отримана способом, близьким до описаного на етапі 16.2, приводячи в реакцію 125 мг (0,353 ммоль) 5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)]метил-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого згідно з протоколом, описаним на попередньому етапі, з 94 мг (0,353 ммоль) 2,2-диметилпропаноату (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.2, в присутності 0,26 мл (0,529 ммоль) розчину триметилалюмінію (2 М/толуол). Неочищений продукт реакції очищали потім флеш-хроматографією на колонці з силікагелем в суміші дихлорметану і метанолу, потім промивали сумішшю (1/1) ефіру і дихлорметану, отримуючи 64 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення: 282-283 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,99 (с, 1H); 8,94 (д, 1H); 8,72 (д, 1H); 8,23 (с, 1H); 7,95 (д, 1H); 7,72-7,61 (м, 4H); 6,38 (т, 1H); 6,24 (с, 2H); 4,88 (д, 2H).

PX-МС: 490 ([M+H]⁺)

Приклад 21 (Сполука 21)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 20.

Температура плавлення: 243-244 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 11,0 (с, 1H); 8,95 (д, 1H); 8,7 (д, 1H); 8,2 (с, 1H); 8,0 (д, 1H); 7,75 (д, 1H); 7,6 (м, 2H); 7,5 (д, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,25 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

5 Приклад 22 (Сполука 22)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

22.1 5-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука IIb)

10 Цю сполуку отримували способом, близьким до описаного для етапу 20.2, виходячи з 5-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату, описаного на етапі 18.4.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,80 (с, 1H); 7,64 (д, 1H); 7,61 (д, 1H); 7,51 (д, 1H); 7,40 (д, 1H); 7,30 (с, 1H); 6,04 (с, 2H) 4,24 (кв., 2H); 1,23 (т, 3H); 0,19 (с, 9H).

22.6 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 22)

15 Цю сполуку отримували способом, близьким до описаного для етапу 16.2, виходячи з 5-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, описаного на попередньому етапі.

Температура плавлення: 270-271 °C

20 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,8 (с, 1H); 8,95 (д, 1H); 8,7 (д, 1H); 7,9 (с, 1H); 7,7 (м, 2H); 7,55 (д, 1H); 7,5 (с, 1H); 7,45 (д, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,2 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 0,3 (с, 9H).

Приклад 23 (Сполука 23)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 20.

25 Температура плавлення: 151-153 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,8 (с, 1H); 8,95 (д, 1H); 8,7 (д, 1H); 7,8 (м, 1H); 7,7 (д, 1H); 7,6 (м, 3H); 7,1 (м, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,2 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

Приклад 24 (Сполука 24)

30 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 20.

Температура плавлення: 207-208 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 11,1 (с, 1H); 8,95 (д, 1H); 8,85 (с, 1H); 8,8 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 7,7 (с, 1H); 7,65 (д, 1H); 7,58 (д, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,3 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

35 Приклад 25 (Сполука 25)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

25.1 2-азидо-3-(4-триметилсилілфеніл)етилпропеноат

40 У колбу на 100 мл, забезпечену магнітною мішалкою і що утримується в атмосфері азоту, вводили 1,26 г (54,96 ммоль) натрію і 30 мл безводного етанолу. Реакційну суміш перемішували при температурі навколишнього середовища до отримання гомогенного розчину. До цього розчину, охолодженого до -10 °C, по краплях додавали розчин, що містить 16,83 мл (54,96 ммоль) азидоетилацетату (34 % в CH₂Cl₂) і 5 г (27,48 ммоль) 4-триметилсилілбензальдегіду в 5 мл етанолу. Потім реакційну суміш перемішували 4 год. при 0 °C. Реакційне середовище гідролізували шляхом додавання, при інтенсивному перемішуванні, 100 мл розчини хлориду амонію (30 % у воді). Продукт екстрагували три рази 50 мл етилацетату. Сполучені органічні фази промивали два рази 20 мл води, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Отримане масло очищали хроматографічно на колонці з силікагелем, елюючи сумішшю гептану і дихлорметану. Було виділено 4,96 г очікуваного продукту у вигляді жовтого масла.

50 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,6 (д, 2H); 7,35 (д, 2H); 6,7 (с, 1H); 4,1 (кв., 2H); 1,1 (т, 3H); 0 (с, 9H).

25.2 6-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилат

55 До розчину 1,0 г (3,14 ммоль) 2-азидо-3-(4-триметилсилілфеніл)етилпропеноату, отриманого на попередньому етапі, в 20 мл сухого толуолу, що утримується в інертній атмосфері, додавали 0,17 г (0,16 ммоль) димерного комплексу гептафторбутирату диродію(II). Потім реакційну суміш перемішували 12 год. при 70 °C. Після повернення до температури навколишнього середовища реакційну суміш фільтрували через силікагель, елюючи етилацетатом. Потім фільтрат концентрували при зниженому тиску. Залишок очищали хроматографічно на колонці з

силікагелем, елюючи сумішшю гептану і дихлорметану. Виділено 0,61 г очікуваного продукту у вигляді бежевого порошку.

Температура плавлення 127-129 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 11,7 (с, 1H); 7,41 (дд, 1H); 7,39 (д, 1H); 6,97 (дд, 1H); 6,88 (д, 1H); 4,1 (кв., 2H); 1,1 (т, 3H); 0,0 (с, 9H).

25.3 6-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука IIc)

Ця сполука було отримана способом, близьким до описаного на етапі 20.2, приводячи в реакцію 570 мг (2,18 ммоль) 6-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату з 440 мг (3,27 ммоль) 2-(хлорметил)тіазолу в присутності 0,14 г (3,27 ммоль) гідриду натрію (55 %). Неочищений продукт реакції очищали потім флеш-хроматографією на колонці з силікагелем в суміші гептану і етилацетату, отримуючи 520 мг очікуваного продукту.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,76 (с, 1H); 7,65-7,61 (м, 2H); 7,52 (д, 1H); 7,28 (с, 1H); 7,22 (д, 1H); 6,09 (с, 2H); 4,23 (кв., 2H); 1,22 (т, 3H); 0,2 (с, 9H).

PX-МС: 359 ([M+H]⁺)

25.4 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 25)

Ця сполука була отримана способом, близьким до описаного на етапі 16.2, приводячи в реакцію 200 мг (0,523 ммоль) 6-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на попередньому етапі, з 178 мг (0,670 ммоль) 2,2-диметилпропаноату (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.2, в присутності 0,39 мл (0,784 ммоль) розчину триметилалюмінію (2 М/толуол). Продукт виділяли шляхом хроматографічного очищення на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю дихлорметану і етанолу. Отримано 120 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення: 219-220 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,76 (с, 1H); 8,86 (д, 1H); 8,64 (д, 1H); 7,76 (с, 1H); 7,67 (д, 1H); 7,63 (д, 1H); 7,50 (д, 1H); 7,42 (с, 1H); 7,22 (д, 1H); 6,29 (т, 1H); 6,14 (с, 2H); 4,79 (д, 2H); 0,19 (с, 9H).

PX-МС: 494 ([M+H]⁺)

Приклад 26 (Сполука 26)

30 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

Температура плавлення: 237-238 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,9 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,5 (д, 2H); 8,3 (с, 1H); 7,8 (д, 1H); 7,75 (с, 1H); 7,6 (д, 1H); 7,0 (м, 2H); 6,35 (т, 1H); 6,0 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

Приклад 27 (Сполука 27)

40 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

MP: 261-263 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,9 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,5 (д, 2H); 8,1 (м, 2H); 7,7 (с, 1H); 7,5 (д, 1H); 6,95 (д, 2H); 6,35 (т, 1H); 6,0 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

Приклад 28 (Сполука 28)

45 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

28.1 5-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука IIId).

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.1, виходячи з 5-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на етапі 18.4.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,37 (д, 2H); 7,83 (с, 1H); 7,47 (д, 1H); 7,37 (д, 1H); 7,34 (с, 1H); 6,84 (д, 2H); 5,80 (с, 2H); 4,18 (кв., 2H); 1,18 (т, 3H); 0,19 (с, 9H).

28.2 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 28)

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.2, виходячи з 5-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на попередньому етапі.

Температура плавлення: 208-210 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,9 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,45 (д, 2H); 7,95 (с, 1H); 7,58 (с, 1H); 7,5 (д, 1H); 7,4 (д, 1H); 7,0 (д, 2H); 6,35 (т, 1H); 5,9 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 0,3 (с, 9H).

Приклад 29 (Сполука 29)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

5 Температура плавлення: 290-291 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,9 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,45 (д, 2H); 7,8 (м, 1H); 7,6 (с, 1H); 7,5 (дд, 1H); 7,1 (м, 1H); 7,0 (д, 2H); 6,35 (т, 1H); 5,9 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

Приклад 30 (Сполука 30)

10 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

30.1 5-трифторметил-1-[(4-піридиніл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-етилкарбоксилат

Ця сполука була отримана способом, близьким до описаного на етапі 16.1, приводячи в реакцію 480 мг (1,859 ммоль) 5-трифторметил-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-етилкарбоксилату з 406 мг (3,718 ммоль) 4-піридинілметанолу в присутності 0,89 г (3,718 ммоль) 15 ціанометилентрибутилфосфорану (СМВР). Неочищений продукт реакції очищали потім флеш-хроматографією на колонці з силікагелем в суміші гептану і етилацетату, отримуючи 582 мг очікуваного продукту у вигляді твердої білої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,84 (с, 1H); 8,72 (с, 1H); 8,45 (д, 2H); 7,56 (с, 1H); 6,98 (д, 2H); 5,94 (с, 2H); 4,29 (кв., 2H); 1,25 (т, 3H).

20 РХ-МС: 350 ([M+H]⁺)

30.2 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід (сполука 30)

Ця сполука була отримана способом, близьким до описаного на етапі 16.2, приводячи в реакцію 200 мг (0,573 ммоль) 5-трифторметил-1-[(4-піридиніл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-етилкарбоксилату, отриманого згідно з протоколом, описаним на попередньому етапі, з 182 мг (0,687 ммоль) 2,2-диметилпропаноату (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.2, в присутності 0,43 мл 0,859 ммоль розчину триметилалюмінію (2 М/толуол). Неочищений продукт реакції очищали потім хроматографічно на колонці з кремнеземом, елюючи сумішшю дихлорметану і метанолу, отримуючи 71 мг очікуваного продукту.

30 Температура плавлення: 275-276 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 11,03 (с, 1H); 8,89 (д, 1H); 8,82 (с, 2H); 8,65 (д, 1H); 8,45 (д, 2H); 7,74 (с, 1H); 7,04 (д, 2H); 6,38 (т, 1H); 5,99 (с, 2H); 4,87 (д, 2H).

РХ-МС: 485 ([M+H]⁺)

Приклад 31 (Сполука 31)

35 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

31.1 6-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука IIe)

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.1, виходячи з 6-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на етапі 25.2.

40 ¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,2 (д, 2H); 7,49 (д, 1H); 7,42 (с, 1H); 7,15 (с, 1H); 7,05 (д, 1H); 6,70 (д, 2H); 5,68 (с, 2H); 4,01 (кв., 2H); 1,01 (т, 3H); 0,0 (с, 9H).

31.2 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 31)

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.2, виходячи з 6-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на попередньому етапі.

Температура плавлення: 213-214 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 8,9 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,45 (д, 2H); 7,8 (д, 1H); 7,65 (с, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,35 (д, 1H); 7,05 (д, 2H); 6,35 (т, 1H); 6,0 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 0,25 (с, 9H).

50 Приклад 32 (Сполука 32)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

32.1 5-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука II f)

55 Сполуку отримували згідно з способом, близьким до описаного для етапу 16.1, приводячи в реакцію 0,49 г (1,87 ммоль) 5-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на етапі 18.4, з 0,51 мл (3,749 ммоль) 3-(трифторметил)фенілметанолу в присутності 0,9 г (3,749 ммоль) ціанометилентрибутилфосфорану (СМВР). Неочищений продукт реакції очищали потім хроматографічно на колонці з кремнеземом в суміші гептану і етилацетату, отримуючи 730 мг очікуваного продукту.

60

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,90 (с, 1H); 7,62-7,57 (м, 2H); 7,51-7,43 (м, 3H); 7,40 (с, 1H); 7,17 (д, 1H); 5,92 (с, 2H); 4,28 (кв., 2H); 1,26 (т, 3H); 0,27 (с, 9H).

РХ-МС: 420 ([M+H]⁺)

32.2

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Ця сполука була отримана способом, близьким до описаного на етапі 16.2, приводячи в реакцію 200 мг (0,477 ммоль) 5-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на попередньому етапі, з 152 мг (0,572 ммоль) 2,2-диметилпропаноату (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.2, в присутності 0,36 мл (0,715 ммоль) розчину триметилалюмінію (2 М/толуол). Продукт виділяли очищенням методом флеш-хроматографії на колонці з силікагелем в суміші гептану і етилацетату. Отримано 128 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення: 152-153 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,82 (с, 1H); 8,91 (д, 1H); 8,68 (д, 1H); 7,92 (с, 1H); 7,61-7,42 (м, 6H); 7,31 (д, 1H); 6,37 (т, 1H); 5,97 (с, 2H); 4,87 (д, 2H); 0,28 (с, 9H).

РХ-МС: 555 ([M+H]⁺)

Приклад 33 (Сполука 33)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

33.1 6-фтор-1-[(3-трифторметилфеніл)метил]-1H-індол-2-метилкарбоксилат

Ця сполука була отримана способом, близьким до описаного на етапі 16.1, приводячи в реакцію 475 мг (2,459 ммоль) 6-фтор-1H-індол-2-метилкарбоксилату з 0,67 мл (4,918 ммоль) 3-трифторметилфенілметанолу в присутності 1,18 г (4,918 ммоль) ціанометилентрибутилфосфорану (СМВР). Неочищений продукт реакції очищали потім хроматографічно на колонці з кремнеземом в суміші гептану і етилацетату, отримуючи 706 мг очікуваного продукту у вигляді твердої білої речовини.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,78 (дд, 1H); 7,61-7,49 (м, 4H); 7,43 (с, 1H); 7,19 (д, 1H); 7,05 (дт, 1H); 5,91 (с, 2H); 3,80 (с, 3H).

РХ-МС: 351 ([M+H]⁺)

33.2 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 33)

Ця сполука була отримана способом, близьким до описаного на етапі 16.2, приводячи в реакцію 200 мг (0,569 ммоль) 6-фтор-1-[(3-трифторметилфеніл)метил]-1H-індол-2-метилкарбоксилату, отриманого згідно з протоколом, описаним на попередньому етапі, з 181 мг (0,683 ммоль) 2,2-диметилпропаноату (6-амінотіазоло[5,4-b]піридин-2-іл)метилу, отриманого на етапі 4.2, в присутності 0,43 мл (0,853 ммоль) розчину триметилалюмінію (2 М/толуол). Неочищений продукт реакції очищали потім хроматографічно на колонці з силікагелем в суміші дихлорметану і метанолу, отримуючи 89 мг очікуваного продукту.

Температура плавлення: 217-218 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 10,81 (с, 1H); 8,89 (д, 1H); 8,67 (д, 1H); 7,82 (дд, 1H); 7,60-7,49 (м, 5H); 7,33 (д, 1H); 7,06 (дт, 1H); 6,37 (т, 1H); 5,95 (с, 2H); 4,87 (д, 2H).

РХ-МС: 501 ([M+H]⁺)

Приклад 34 (Сполука 34)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

Температура плавлення: 312-314 °C

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 11,0 (с, 1H); 8,90 (с, 1H); 8,85 (с, 1H); 8,8 (с, 1H); 8,65 (с, 1H); 7,7 (с, 1H); 7,6 (м, 2H); 7,5 (м, 1H); 7,35 (м, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,05 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

Приклад 35 (Сполука 35)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

35.1 6-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука IIg)

Продукт отримували згідно з протоколом, близьким до описаного в прикладі 32.1, виходячи з 6-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату, описаного в прикладі 25.

¹H-ЯМР (ДМСО-d₆), δ (м.ч.): 7,49-7,45 (м, 2H); 7,36-7,33 (м, 2H); 7,25 (т, 1H); 7,12 (с, 1H); 7,04-7,00 (м, 2H); 5,73 (с, 2H); 4,04 (кв., 2H); 1,03 (т, 3H); 0,00 (с, 9H).

35.2

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 35)

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 32.2, виходячи з 6-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на попередньому етапі.

Температура плавлення: 180-181 °C

5 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.ч.): 10,85 (с, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,75 (с, 1H); 7,75 (м, 2H); 7,65 (с, 1H); 7,6-7,4 (м, 4H); 7,3 (д, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,0 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 0,25 (с, 9H).

Приклад 36 (Сполука 36)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксамід

10 Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

Температура плавлення: 335-336 °C

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.ч.): 11,0 (с, 1H); 8,9 (с, 1H); 8,85 (с, 1H); 8,75 (с, 1H); 8,65 (с, 1H); 7,6 (с, 1H); 7,1 (м, 1H); 7,0 (м, 2H); 6,9 (м, 1H); 6,3 (т, 1H); 5,95 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 2,15 (с, 3H).

Приклад 37 (Сполука 37)

15 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід

37.1 6-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилат (сполука IIh)

Продукт отримували згідно з протоколом, близьким до описаного в прикладі 32.1, виходячи з 6-триметилсиліл-1H-індол-2-етилкарбоксилату, описаного в прикладі 25.

20 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.ч.): 7,71-7,68 (м, 2H); 7,33 (с, 1H); 7,24-7,21 (м, 1H); 7,14-7,11 (м, 2H); 7,09-7,0 (м, 1H); 6,81-6,79 (м, 1H); 5,85 (с, 2H); 4,30 (кв., 2H); 2,21 (с, 3H); 1,17 (т, 3H); 0,25 (с, 9H).

37.2 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксамід (сполука 37)

25 Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 32.2, виходячи з 6-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-етилкарбоксилату, отриманого на попередньому етапі.

Температура плавлення: 168-169 °C

30 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.ч.): 10,8 (с, 1H); 8,9 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 7,7 (м, 2H); 7,48 (с, 1H); 7,25 (д, 1H); 7,15 (м, 1H); 7,0 (м, 2H); 6,9 (м, 1H); 6,35 (т, 1H); 5,9 (с, 2H); 4,9 (д, 2H); 2,2 (с, 3H); 0,3 (с, 9H).

Приклад 38 (Сполука 38)

N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

35 Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

Температура плавлення: 237-239 °C

^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.ч.): 11,0 (с, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,25 (с, 1H); 7,85 (д, 1H); 7,7 (с, 1H); 7,65-7,5 (м, 4H); 7,35 (м, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,0 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

Приклад 39 (Сполука 39)

40 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(3-трифторметил)[феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксамід

Продукт отримували способом, близьким до описаного в прикладі 16.

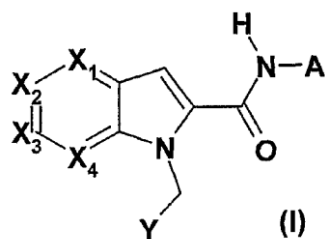
Температура плавлення: 197-198 °C

45 ^1H -ЯМР (ДМСО- d_6), δ (м.ч.): 11,0 (с, 1H); 8,95 (с, 1H); 8,7 (с, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,05 (д, 1H); 7,65-7,45 (м, 5H); 7,35 (м, 1H); 6,35 (т, 1H); 6,1 (с, 2H); 4,9 (д, 2H).

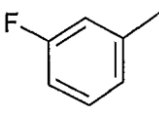
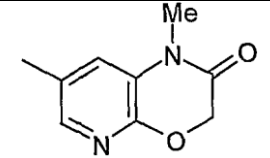
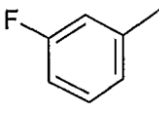
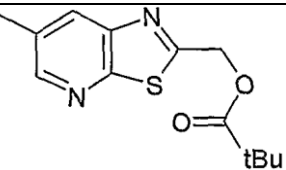
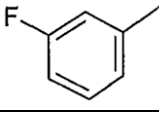
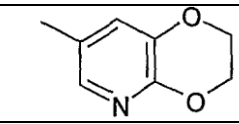
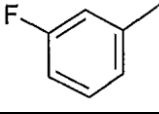
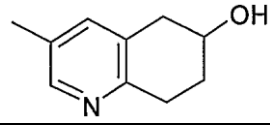
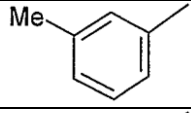
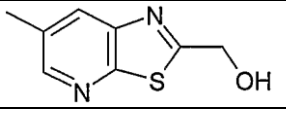
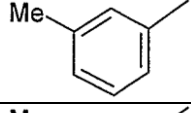
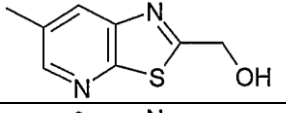
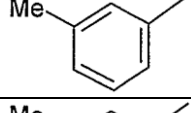
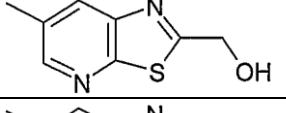
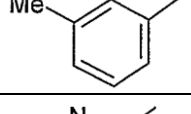
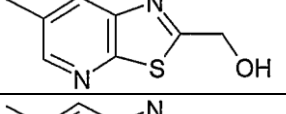
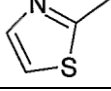
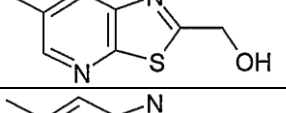
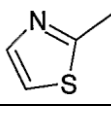
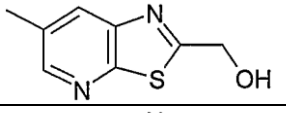
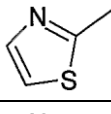
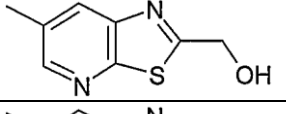
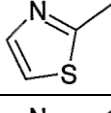
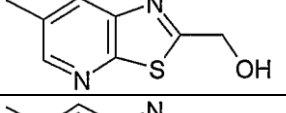
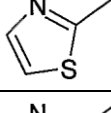
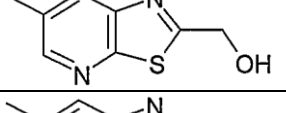
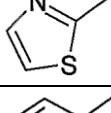
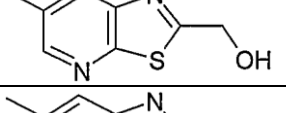
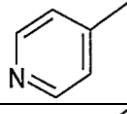
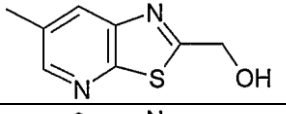
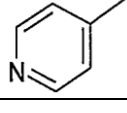
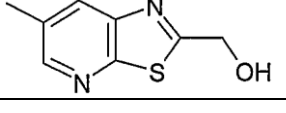
Наступна таблиця 1 ілюструє хімічну структуру і фізичні властивості декількох сполук згідно з винаходом. У цій таблиці:

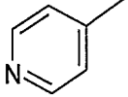
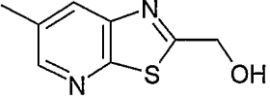
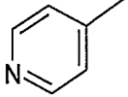
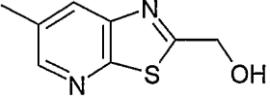
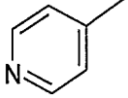
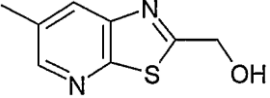
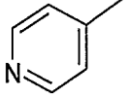
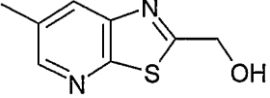
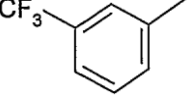
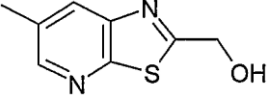
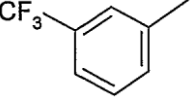
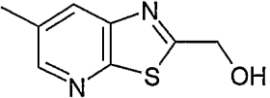
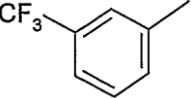
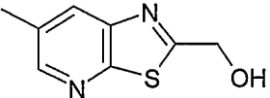
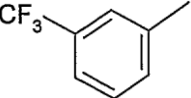
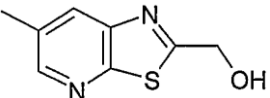
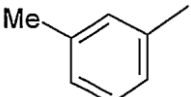
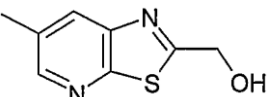
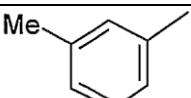
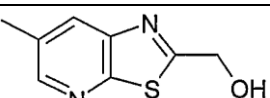
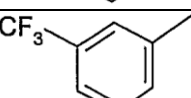
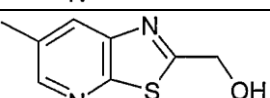
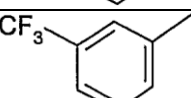
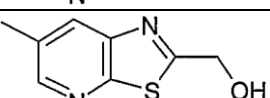
- стовпець "Т.пл." означає температуру плавлення сполуки в градусах Цельсія (°C),
- W означає атом кисню,
- 50 - n дорівнює 1,
- всі сполуки знаходяться у вигляді вільної основи,
- Me відповідає метильній групі,
- tBu відповідає трет-бутильній групі.

Таблица 1



| № | X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄ | Y | A | Т.пл. (°C) |
|----|---|---|---|------------|
| 1 | CH, C-F, CH, CH | | | 274-275 |
| 2 | CH, C-F, CH, CH | | | 264-265 |
| 3 | CH, C-F, CH, CH | | | 250-251 |
| 4 | CH, C-F, CH, CH | | | 225-226 |
| 5 | CH, C-F, CH, CH | | | 244-246 |
| 6 | CH, C-F, CH, CH | | | 231-232 |
| 7 | CH, C-F, CH, CH | | | 235-236 |
| 8 | CH, C-CF ₃ , CH, CN | | | 274-275 |
| 9 | CH, C-F, CH, CH | | | 265-266 |
| 10 | CH, C-F, CH, CH | | | 214-215 |
| 11 | CH, C-F, CH, CH | | | 299-300 |

| | | | | |
|----|----------------------------------|---|--|---------|
| 12 | CH, C-F, CH, CH |  |  | 248-250 |
| 13 | CH, C-F, CH, CH |  |  | 224-225 |
| 14 | CH, C-F, CH, CH |  |  | 224-225 |
| 15 | CH, C-F, CH, CH |  |  | 204-206 |
| 16 | CH, C-CF ₃ , CH, CH |  |  | 315-316 |
| 17 | CH, CH, C-CF ₃ , CH |  |  | 221-222 |
| 18 | CH, C-SiMe ₃ , CH, CH |  |  | 154-155 |
| 19 | CH, CH, C-F, CH |  |  | 257-258 |
| 20 | CH, C-CF ₃ , CH, CH |  |  | 282-283 |
| 21 | CH, CH, C-CF ₃ , CH |  |  | 243-244 |
| 22 | CH, C-SiMe ₃ , CH, CH |  |  | 270-271 |
| 23 | CH, CH, C-F, CH |  |  | 151-153 |
| 24 | CH, C-CF ₃ , CH, N |  |  | 207-208 |
| 25 | CH, CH, C-SiMe ₃ , CH |  |  | 219-220 |
| 26 | CH, C-CF ₃ , CH, CH |  |  | 237-238 |
| 27 | CH, CH, C-CF ₃ , CH |  |  | 261-263 |

| | | | | |
|----|----------------------------------|---|--|---------|
| 28 | CH, C-SiMe ₃ , CH, CH |  |  | 208-210 |
| 29 | CH, CH, C-F, CH |  |  | 290-291 |
| 30 | CH, C-CF ₃ , CH, N |  |  | 275-276 |
| 31 | CH, CH, C-SiMe ₃ , CH |  |  | 213-214 |
| 32 | CH, C-SiMe ₃ , CH, CH |  |  | 152-153 |
| 33 | CH, CH, C-F, CH |  |  | 217-218 |
| 34 | CH, C-CF ₃ , CH, N |  |  | 312-314 |
| 35 | CH, CH, C-SiMe ₃ , CH |  |  | 180-181 |
| 36 | CH, C-CF ₃ , CH, N |  |  | 335-336 |
| 37 | CH, CH, C-SiMe ₃ , CH |  |  | 168-169 |
| 38 | CH, C-CF ₃ , CH, CH |  |  | 237-239 |
| 39 | CH, CH, C-CF ₃ , CH |  |  | 197-198 |

Сполуки згідно з винаходом були об'єктом фармакологічних випробувань *in vitro* і *in vivo*, які підтвердили їх користь як речовин з терапевтичною активністю.

Ці сполуки мають антагоністичну або агоністичну активність відносно рецепторів TRPV1 (або VR1).

Тест на інгібування струму, викликаного капсаїцином, на DRG щурів
 - Первинна культура гангліозних клітин заднього корінця (DRG) щурів:
 Нейрони DRG природним чином експресують рецептор TRPV1.

Первинні культури DRG новонароджених щурів готували, виходячи з одностовбчатих щурят.
 Коротко, після розкриття ганглії обробляли трипсином і клітини роз'єднували механічно шляхом обережного розтирання. Клітини ресуспендували в базальному культурному середовищі Eagle, що містить 10 % ембріональної телячої сироватки, 25 мМ KCl, 2 мМ глутаміну, 100 мкг/мл гентаміцину і 50 нг/мл NGF, потім вміщували на скляні пластинки, покриті ламініном (0,25×10⁶ клітин на пластинку), які потім вміщували в чашки з скла Corning на 12 ямок. Клітини інкубували при 37 °C в зволоженій атмосфері, що містить 5 % CO₂ і 95 % повітря. Через 48 годин після приміщення в культуру додавали цитозин β-D-арабінозид (1 мМ), щоб запобігти росту ненейронних клітин. Через 7-10 днів вирощування культури пластинки переносили в експериментальні ямки для дослідження петч-клампа.

- Електрофізіологія:

Вимірювальні ямки (об'єм 800 мкл), що містять клітинні препарати, вміщували на пластину інвертованого мікроскопа (Olympus IMT2), обладнаного оптикою Hoffman (Modulation Contrast, New York), і розглядали при збільшенні 400X. Ямки постійно перфузувались самопливом (2,5 мл/хв.) за допомогою розподільника розчину, що приймає 8 входів, і в єдиний вихід якого, утворений з поліетиленової трубки (отвір 500 мкм) вміщували не менше за 3 мм клітини, що досліджується. Використовувалася конфігурація "цілої клітини" методу петч-кламп. Піпетки з боросилікатного скла (опір 5-10 МОм·с) наближали до клітини з допомогою п'єзоелектричного мікроманіпулятора 3D (Burleigh, PC1000). Повний струм (фіксований потенціал на мембрані -60 мВ) реєстрували підсилювачем Axopatch 1D (Axon Instruments, Foster city, Каліфорнія), сполученим з комп'ютером, керованим програмним забезпеченням Pclamp8 (Axon Instrument). Детектований струм реєстрували на папері і одночасно переводили в цифрову форму (частота відбору проб 15-25 Гц) і зберігали на жорсткому диску комп'ютера.

Введення розчину капсаїцину 300 нМ викликає на клітинах DRG (фіксоване напруження -70 мВ) вхідний катіонний струм. Щоб звести до мінімуму десенсibiliзацію рецепторів, утримували інтервал між двома введеннями капсаїцину мінімум одну хвилину. Після контрольного періоду (стабілізація реакції на один капсаїцин), випробувані сполуки за винаходом застосовували самостійно в заданій концентрації (концентрація 10 нМ або 1 нМ) протягом 4-5 хвилин, протягом яких було проведено декілька тестів "капсаїцин+сполука" (отримання максимального інгібування). Результати виражені в процентах інгібування від контрольної реакції на капсаїцин.

У разі сполук - антагоністів VR1, процент інгібування реакції на капсаїцин (1 мкМ) складає від 20 % до 100 % для найбільш активних сполук за винаходом, перевірених при концентраціях від 0,1 до 100 нМ. Таким чином, вони є ефективними антагоністами рецепторів типу TRPV1. Таблиця 2 приводить приклад процентної частки інгібування, отриманої зі сполуками за винаходом.

Таблиця 2

| Номер сполуки | % інгібування в петчі DRG |
|---------------|---------------------------|
| 4 | 65,5 % (0,1 нМ) |
| 11 | 62 % (100 нМ) |

Біль, викликаний введенням капсаїцину в лапу, у мишей

Ін'єкція капсаїцину в лапу швидко викликає у мишей нетривалу захисну поведінку, яка виражається у вилизуванні, покусанні і згинанні лапи, куди було зроблено введення. Ці захисні реакції пов'язані, ймовірно, з активацією капсаїцином локальних рецепторів TRPV1.

- Методологія:

(Е)-капсаїцин спочатку розбавляють до 3 мг/мл в ДМСО, потім знов розбавляють для його остаточного використання до 1,5 мкг/20 мкл в фізіологічному розчині.

Введення розчинника не чинило ніякого ефекту на поведінку миші. Капсаїцин вводили ін'єкцією в одну із задніх лап тварини на рівні верхньої сторони.

Сполуки, що тестуються, вводяться перорально за 120 хвилин перед ін'єкцією капсаїцину. Через дві години після введення сполуки мишей вміщують в скляну склянку. Потім захисна поведінка тварин відразу оцінюється експериментатором, і протягом 2 хвилин хронометрується тривалість поведінкових проявів, викликаних капсаїцином (вилизування і покусання, згинання всієї або частини лапи, куди був зроблений укол).

Для кожної сполуки визначається інгібування, яке відповідає середній больовій реакції, викликаний капсаїцином, у відповідь на дозу продукту (виражену в мг/кг), що досліджується, введеної перорально, на вибірці з певного числа (n) мишей. Таблиця 3 дає приклад частки інгібування, отриманої зі сполуками за винаходом.

Таблиця 3

| Номер сполуки | Доза | n | % інгібування захисних реакцій, викликаних капсаїцином |
|---------------|----------|----|--|
| 4 | 10 мг/кг | 10 | 37 % (±8 %) |

Таким чином, сполуки за винаходом можуть використовуватися для приготування лікарських засобів, зокрема, для отримання лікарського засобу, призначеного для профілактики або лікування патологій, в яких беруть участь рецептори типу TRPV1.

Сполуки за винаходом можуть використовуватися для профілактики або лікування патологій, в яких беруть участь рецептори типу TRPV1.

Таким чином, об'єктом винаходу є лікарські засоби, які містять щонайменше одну сполуку формули (I) або фармацевтично прийнятну сіль, або гідрат або сольват вказаної сполуки.

5 Ці лікарські засоби можуть знайти застосування в терапії, зокрема, для попередження і/або лікування болю і запалення, хронічного болю, невропатичного болю (травматичної, діабетичної, метаболічної, інфекційної, токсичної, викликаного лікуванням раку, або ятрогенної), болів при (остео)артриті, ревматизмі, фіброміалгій, болю кісток, болю, пов'язаного з раком, невралгії
10 лицьового нерва, головного болю, мігрені, зубного болю, печії, сонячного удару, ран від укусів або уколів, пост-герпетичної невралгії, м'язевого болю, стиснення нервів (центральної і/або периферичних), травм довгастого мозку і/або головного мозку, ішемії (довгастого мозку і/або головного мозку), переродження нервів, геморагічних судинних порушень (довгастого мозку і/або головного мозку), болю після удару.

15 Сполуки за винаходом можуть також використовуватися для профілактики і/або лікування метаболічних розладів, таких як діабет.

Сполуки за винаходом можуть також використовуватися для профілактики і/або лікування урологічних розладів, як гіперактивність сечового міхура, гіперрефлексії сечовипускання, нестабільність сечовипускання, нетримання, невідкладне сечовипускання, нетримання сечі, цистит, ниркова колька, газова гіперчутливість кульшового суглоба і біль кульшового суглоба.

20 Сполуки за винаходом можуть також бути використані для попередження і/або лікування гінекологічних розладів, як вульводинія, болів, пов'язаних із запаленнями маткової труби, з дисменореєю.

Можна також використати ці продукти для профілактики і/або лікування шлунково-кишкових розладів, такої, як розлад шлунково-стравохідного рефлюксу, виразка шлунка, виразка
25 дванадцятипалої кишки, функціональна диспепсія, коліт, синдром роздратованої кишки, хвороба Крона, панкреатит, езофагіт, ниркова колька.

Рівним чином, продукти за даним винаходом можуть бути використані в профілактиці і/або лікуванні респіраторних розладів, таких, як астма, кашель, хронічні легеневі обструктивні захворювання (COPD), бронхостеноз і запальні розлади дихальної сфери.

30 Ці продукти можуть також використовуватися для профілактики і/або лікування псоріазу, свербіж, шкірних подразнень, очей або слизової, герпесу, оперізувального лишая.

Сполуки за винаходом можуть також використовуватися для лікування депресії.

Сполуки за винаходом можуть також використовуватися для лікування захворювань центральної нервової системи, таких, як розсіяний склероз.

35 Сполуки за винаходом можуть також використовуватися для лікування раку.

Згідно з іншим його аспектом, даний винахід стосується фармацевтичних композицій, що містять як діючу речовину щонайменше одну сполуку згідно з винаходом. Ці фармацевтичні композиції містять ефективну дозу щонайменше однієї сполуки згідно з винаходом або
40 фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

Вказані ексципієнти вибирають, відповідно до фармацевтичної форми і бажаного способу введення, із звичайних ексципієнтів, які відомі фахівцям.

45 Фармацевтичні композиції за даним винаходом можуть вводитися перорально, сублінгвально, підшкірно, внутрішньом'язово, внутрішньовенно, топічно, місцево, внутрішньотрахеально, інтраназально, черезшкірно або ректально. Ці композиції можуть вводитися в стандартних формах в суміші із звичайними фармацевтичними ексципієнтами. Вони можуть вводитися тваринам і людині для профілактики або лікування вказаних вище розладів або захворювань.

Відповідні стандартні лікарські форми включають форми для перорального введення, такі, як таблетки, м'які або тверді капсули, порошки, гранули і пероральні розчини або суспензії, форми для сублінгвального, букального, внутрішньотрахеального, внутрішньоочного, інтраназального введення, для введення інгаляцією, форми для топічного, черезшкірного, підшкірного, внутрішньом'язового або внутрішньовенного введення, форми для ректального введення і імплантати. Для топічного нанесення сполуки за винаходом можна використати в
55 кремах, гелях, мазях або лосьйонах.

Наприклад, одна стандартна лікарська форма сполуки за винаходом у вигляді таблетки може містити наступні компоненти:

| | |
|-----------------------------|-----------|
| Сполука за винаходом | 50,0 мг |
| Маніт | 223,75 мг |
| Кроскармелоза натрію | 6,0 мг |
| Кукурудзяний крохмаль | 15,0 мг |
| Гідроксипропілметилцелюлоза | 2,25 мг |
| Стеарат магнію | 3,0 мг |

Вказані стандартні форми дозуються так, щоб забезпечити добовий прийом від 0,001 до 30 мг діючої речовини на кг масу тіла, в залежності від галенової форми.

- 5 Можуть мати місце особливі випадки, коли підходять більш високе або більш слабе дозування; таке дозування не вийде за рамки винаходу. Згідно звичайній практиці, дозування, що відповідає для кожного пацієнта, визначається лікарем в залежності від способу введення, маси тіла і реакції вказаного пацієнта.

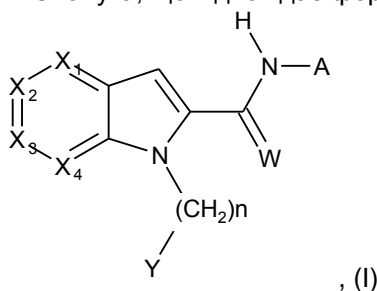
- 10 Сполуки за винаходом можуть також використовуватися для отримання лікарських засобів, зокрема, для отримання лікарського засобу, призначеного для лікування або профілактики патологій, в яких беруть участь рецептори типу TRPV1, які згадані вище.

Даний винахід, згідно з іншим його аспектом, стосується також способу лікування вказаних вище патологій, який включає введення пацієнту ефективної дози щонайменше однієї сполуки за винаходом або однієї з її фармацевтично прийнятних солей, або гідратів, або сольватів.

15

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука, що відповідає формулі (I)



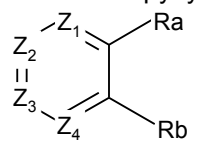
20 в якій:

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають атом азоту або групу C-R₁;
за умови, що, коли один з X_1 , X_2 , X_3 і X_4 означає атом азоту, інші відповідають групі C-R₁;
 W означає атом кисню або сірки;

n дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- 25 Y означає арил або гетероарил, можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з атома галогену, C₁-C₆-алкільної, C₃-C₇-циклоалкільної, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленової, C₁-C₆-фторалкільної групи, гідрокси, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкілен-O-, C₁-C₆-фторалкокси, ціано, C(O)NR₄R₅, нітро, NR₄R₅, C₁-C₆-тіоалкільної, тіолової, -S(O)-C₁-C₆-алкільної, -S(O)₂-C₁-C₆-алкільної групи, SO₂NR₄R₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, C(O)NR₄R₅, C(O)NR₄R₅, -Si-(C₁-C₆-алкіл)₃, -SF₅, арил-C₁-C₅-алкіленової або арильної, гетероарил-C₁-C₅-алкіленової або гетероарильної групи; причому групи C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₆-алкілен-O- можливо заміщені групою гідрокси, C₁-C₆-алкокси або NR₄R₅; причому арильна і гетероарильна групи можливо заміщені одним або
- 35 декількома замісниками R₉, однаковими або відмінними один від одного;

A означає групу формули:



де Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 незалежно один від одного означають атом азоту, атом вуглецю або групу C-R₂, причому щонайменше один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому азоту, і

- 40 один з Z_1 , Z_2 , Z_3 і Z_4 відповідає атому вуглецю, зв'язаному з атомом азоту амідів або тіоамідів формули (I);

Ra і Rb разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють або частково ненасичений циклоалкіл, або арил; або гетероцикл, або гетероарил із 5-7 ланками, що містить від одного до трьох гетероатомів, вибраних з O, S або N;

за умови, що випадок, коли Ra і Rb разом з атомами вуглецю, з якими вони зв'язані, утворюють п'ятиланковий цикл і цей цикл містить один атом азоту і атоми вуглецю, причому цей цикл є частково насиченим або ненасиченим, виключений;

причому ці частково ненасичений циклоалкіл, арил, гетероцикл або гетероарил можуть бути заміщені одним або декількома замісниками R₃;

R₁ вибраний з атома водню, атома галогену, груп C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, арилокси-C₁-C₆-алкіл, гетероарилокси-C₁-C₆-алкіл, арил-C₁-C₃-алкіленоксі-C₁-C₆-алкіл, гетероарил-C₁-C₃-алкіленоксі-C₁-C₆-алкіл, арилтіо-C₁-C₆-алкіл, гетероарилтіо-C₁-C₆-алкіл, арил-C₁-C₃-алкілентіо-C₁-C₆-алкіл, гетероарил-C₁-C₃-алкілентіо-C₁-C₆-алкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленоксі, C₁-C₆-фторалкокси, ціано, C(O)NR₄R₅, нітро, NR₄R₅, C₁-C₆-тіоалкіл, C₃-C₇-циклоалкілтіо, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілентіо, -S(O)-C₁-C₆-алкіл, -S(O)-C₃-C₇-циклоалкіл, -S(O)-C₁-C₃-алкілен-C₃-C₇-циклоалкіл, C₁-C₆-алкіл-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкіл-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкіл-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен-S(O)₂-, SO₂NR₄R₅, -Si-(C₁-C₆-алкіл)₃, SF₅, NR₆C(O)R₇, NR₆SO₂R₈, C(O)NR₄R₅, C(O)NR₄R₅, арил, гетероарил, арил-C₁-C₅-алкілен, гетероарил-C₁-C₅-алкілен, арилокси, арилтіо, гетероарилокси або гетероарилтіо; причому гетероарильна або арильна група можливо заміщена одним або декількома замісниками R₉, однаковими або відмінними один від одного;

R₂ означає атом водню, атом галогену, групу C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленоксі, гідрокси, тіол, C₁-C₆-фторалкокси;

R₃, коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, тіол, C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленоксі, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₃-алкілен, C₃-C₇-циклоалкілокси-C₁-C₃-алкілен, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленоксі-C₁-C₃-алкілен, C(O)NR₄R₅, C(O)O-C₁-C₆-алкіл, CO₂H, оксо або тіо; причому групи C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленоксі, C₁-C₆-алкокси-C₁-C₃-алкілен, C₃-C₇-циклоалкілокси-C₁-C₃-алкілен можуть бути заміщені гідроксигрупою, C₁-C₆-алкокси, -OC(O)-C₁-C₆-алкілом або NR₄R₅; або

R₃, коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню, групу C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, арил-C(O)-, C₁-C₆-алкіл-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкіл-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен-C(O)-, C₁-C₆-фторалкіл-C(O)-, арил-S(O), C₁-C₆-алкіл-S(O)-, C₁-C₆-фторалкіл-S(O)-, арил-S(O)₂-, C₁-C₆-алкіл-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкіл-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкіл-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен-S(O)₂-, C₁-C₆-алкіл-O-C(O)-, арил-C₁-C₃-алкіл-O-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкіл-O-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен-O-C(O)-, C₁-C₆-фторалкіл-O-C(O)-, арил-O-C(O)-, гетероарил-O-C(O)-, гетероарил або арил; причому гетероарильна і арильна групи можливо заміщені одним або декількома замісниками R₉, однаковими або відмінними один від одного; причому C₁-C₆-алкільна, C₃-C₇-циклоалкільна, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленова, C₁-C₆-фторалкільна групи можуть бути заміщені гідроксигрупою, C₁-C₆-алкокси або NR₄R₅;

R₄ і R₅ незалежно один від одного означають атом водню або C₁-C₆-алкільну, C₃-C₇-циклоалкільну, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленову, арил-C₁-C₅-алкіленову або арильну групу, або R₄ і R₅ разом з атомом азоту, з яким вони зв'язані, утворюють азетидинову, піролідинову, піперидинову, азепінову, морфолінову, тіоморфолінову, піперазинову, гомопіперазинову групу; причому R₄ і R₅ групи NR₄R₅ можливо заміщено групою C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, арил-C₁-C₆-алкілен, арил, гетероарил, арил-S(O)₂-, C₁-C₆-алкіл-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкіл-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкіл-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен-S(O)₂-, арил-C(O)-, C₁-C₆-алкіл-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкіл-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен-C(O)-, C₁-C₆-фторалкіл-C(O)-, гідрокси, C₁-C₆-алкілокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленоксі, C₁-C₆-фторалкіл, арилокси-C₁-C₆-алкілен, арилокси, гетероарилокси-C₁-C₆-алкілен, гетероарилокси;

R₆ і R₇ незалежно один від одного означають атом водню, групу C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, арил-C₁-C₆-алкілен або арил; причому арильна група можливо заміщена одним або декількома замісниками, вибраними з атома галогену, групи C₁-C₆-алкіл, C₃-C₇-циклоалкіл, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкілен, C₁-C₆-фторалкіл, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₇-циклоалкілокси, C₃-C₇-циклоалкіл-C₁-C₃-алкіленоксі, C₁-C₆-фторалкокси, нітро або ціано;

або R_6 і R_7 разом утворюють лактам із 4-7 ланками, що містить атом азоту і групу $C(O)$, до яких вони приєднані;

R_8 означає C_1 - C_6 -алкільну, C_3 - C_7 -циклоалкільну, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіленову, арил- C_1 - C_6 -алкіленову або арильну групу; причому арильна група можливо заміщена одним або декількома

5 замісниками, вибраними з атома галогену, групи C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкілен, C_1 - C_6 -фторалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкілокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіленокси, C_1 - C_6 -фторалкокси, нітро або ціано;

або R_6 і R_8 разом утворюють сультам із 4-7 ланками, що містить атом азоту і групу $S(O)_2$, до яких вони приєднані;

10 R_9 означає атом галогену, групу C_1 - C_6 -алкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкілен, C_1 - C_6 -фторалкіл, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкілокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіленокси, C_1 - C_6 -фторалкокси, причому ці групи можливо заміщені групою OH , C_1 - C_6 -алкокси або NR_4R_5 ; або ж R_9 означає групу нітро, ціано або NR_4R_5 ,

15 причому атом або атоми сірки в сполуці загальної формули (I) можуть знаходитися в формі оксиду;

причому атом або атоми азоту в сполуці загальної формули (I) можуть знаходитися в формі оксиду;

у формі основи або кислотно-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

2. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

20 X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають групу $C-R_1$; причому R_1 такий, як визначено в загальній формулі (I) за п. 1;

у формі основи або кислотно-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

3. Сполука формули (I) за п. 1, яка **відрізняється** тим, що

X_1 , X_2 , X_3 означають групу $C-R_1$; X_4 означає атом азоту;

25 R_1 такий, як визначено в загальній формулі (I) за п. 1;

у формі основи або кислотно-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

4. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-3, яка **відрізняється** тим, що

R_1 вибраний з атома водню, атома галогену, C_1 - C_6 -фторалкільної групи, $-Si-(C_1-C_6-алкіл)_3$;

у формі основи або кислотно-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

30 5. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-4, яка **відрізняється** тим, що

n дорівнює 1;

у формі основи або кислотно-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

6. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-5, яка **відрізняється** тим, що

35 Y означає арил або гетероарил, можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з атома галогену, C_1 - C_6 -алкільної, C_1 - C_6 -фторалкільної групи;

у формі основи або кислотно-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

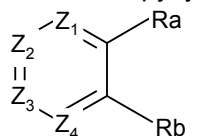
7. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-6, яка **відрізняється** тим, що

W означає атом кисню;

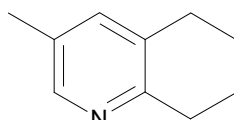
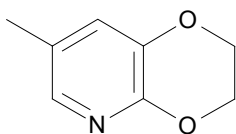
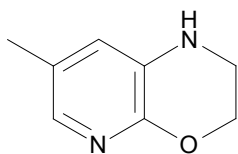
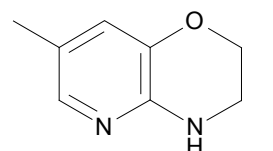
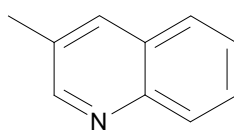
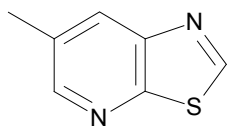
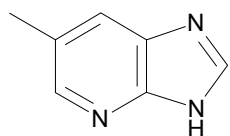
у формі основи або кислотно-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

40 8. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-7, яка **відрізняється** тим, що

A означає групу формули:



де A вибраний з груп



45 причому ці групи можливо заміщені R_1 і R_3 , як визначено в загальній формулі (I) вище;
 R_2 означає атом водню;

R_3 , коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, C_1 - C_6 -алкіл, оксо; причому C_1 - C_6 -алкільна група може бути заміщена гідроксигрупою або $-OC(O)-C_1$ - C_6 -алкілом; або

R_3 , коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну групу;

5 у формі основи або кислотнo-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

9. Сполука формули (I) за будь-яким з пп. 1-8, яка **відрізняється** тим, що

X_1 , X_2 , X_3 і X_4 незалежно один від одного означають групу $C-R_1$; або ж

X_1 , X_2 , X_3 означають групу $C-R_1$; X_4 означає атом азоту;

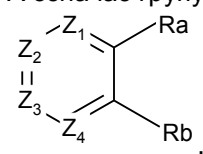
R_1 вибраний з атома водню, атома галогену, C_1 - C_6 -фторалкільної групи, $-Si-(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$;

10 n дорівнює 1;

Y означає арил або гетероарил, можливо заміщений однією або декількома групами, вибраними з атома галогену, C_1 - C_6 -алкільної, C_1 - C_6 -фторалкільної групи;

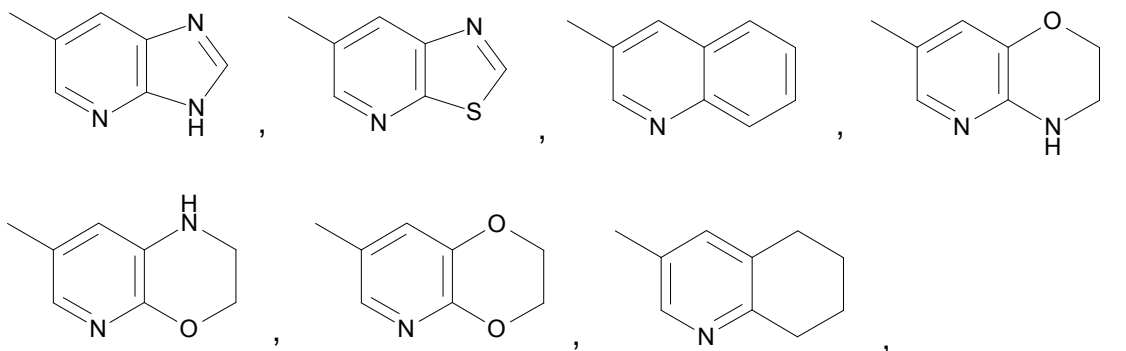
W означає атом кисню;

A означає групу формули



15

де A вибраний з груп



причому ці групи можливо заміщені R_2 і R_3 , як визначено в загальній формулі (I) вище;

R_2 означає атом водню;

20 R_3 , коли він зв'язаний з атомом вуглецю, означає атом водню, групу гідрокси, C_1 - C_6 -алкіл, оксо; причому C_1 - C_6 -алкільна група може бути заміщена гідроксигрупою або $-OC(O)-C_1$ - C_6 -алкілом; або

R_3 , коли він зв'язаний з атомом азоту, означає атом водню або C_1 - C_6 -алкільну групу;

у формі основи або кислотнo-адитивної солі або у формі гідрату або сольвату.

25 10. Сполука формули (I) за п. 1, вибрана з:

N-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

N-(2-метилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

N-(тіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

30 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

N-(хінолеїн-3-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

N-(2-гідроксиметил-3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

35 N-(3-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

N-(2,3-диметил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксаміду;

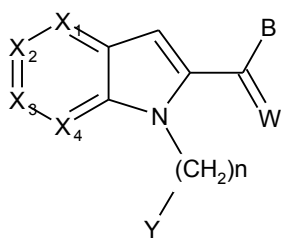
40 N-(3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

N-(4-метил-3,4-дигідро-2H-піридо[3,2-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

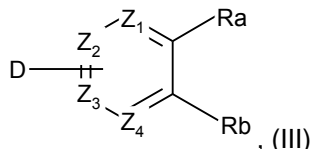
N-(2-метил-3H-імідазо[4,5-b]піридин-6-іл)-5-фтор-1-[(1-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

45 N-(1-метил-2-оксо-2,3-дигідро-1H-піридо[2,3-b][1,4]оксазин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;

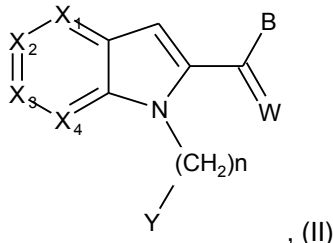
- 2,2-диметилпропаноату [6-[[[5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-іл]карбоніл]аміно]-тіазоло[5,4-b]піридин-2-іл]метилу;
N-(2,3-дигідро-[1,4]діоксино[2,3-b]піридин-7-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
5 N-(6-гідрокси-5,6,7,8-тетрагідрохінолеїн-3-іл)-5-фтор-1-[(3-фторфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
10 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
15 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
20 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксаміду;
25 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(тіазол-2-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
30 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
35 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(піридин-4-іл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
40 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-фтор-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксаміду;
45 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-піроло[2,3-b]піридин-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-триметилсиліл-1-[(3-метилфеніл)метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
50 N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-5-трифторметил-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксаміду;
N-(2-гідроксиметилтіазоло[5,4-b]піридин-6-іл)-6-трифторметил-1-[(3-трифторметил)феніл]метил]-1H-індол-2-карбоксаміду.
55 11. Спосіб отримання сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10, який **відрізняється** тим, що сполуку загальної формули (II)



в якій X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y і W такі, як визначено в загальній формулі (I) за п. 1, вводять в реакцію зі сполукою загальної формули (III)

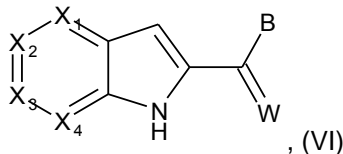


- 5 в якій Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 , Ra і Rb такі, як визначено в загальній формулі (I) за п. 1, причому
- коли B означає гідроксильну групу і D означає аміногрупу, в присутності зв'язувального агента, вибраного з діалкілкарбодііміду, гексафторфосфату [(бензотриазол-1-іл)окси][трис(піролідино)]фосфонію, діетилціанофосфонату, у розчиннику, який являє собою диметилформамід;
 - 10 - коли B означає атом хлору і D означає аміногрупу, по реакції в розчині в розчиннику;
 - коли B означає групу C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_7 -циклоалкілокси, C_3 - C_7 -циклоалкіл- C_1 - C_3 -алкіленокси- або арил- C_1 - C_3 -алкіленокси і D означає аміногрупу, шляхом попереднього перетворення сполуки формули (III) в амід під дією триметилалюмінію на аміни загальної формули (III), потім реакцією отриманого аміду зі сполукою формули (II) при кип'ятінні із зворотним стоком розчинника, який являє собою толуол;
 - 15 - коли B означає групу NH_2 , W означає атом кисню і D відповідає групі, що видаляється, вибраній з атома бромі або трифлатної групи, в присутності солі міді в каталітичній кількості, каталітичній кількості ліганду міді і в присутності основи, яка являє собою карбонат калію, у розчиннику, який являє собою діоксан.
 - 20 12. Спосіб отримання сполуки загальної формули (II)

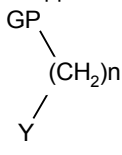


в якій X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , n , Y і W такі, як визначено в загальній формулі (I) за п. 1, причому один з X_1 , X_2 , X_3 або X_4 відповідає групі $C-R_1$, де R_1 означає групу $-Si-(C_1-C_6\text{-алкіл})_3$, яка визначена в загальній формулі (I) за п. 1, і B означає C_1 - C_6 -алкоксильну групу,

- 25 який **відрізняється** тим, що сполуку загальної формули (VI)



в якій X_1 , X_2 , X_3 , X_4 і W такі, як визначено в загальній формулі (I) за п. 1, і B означає C_1 - C_6 -алкоксильну групу, вводять в реакцію зі сполукою загальної формули (VIII)



- 30

в якій Y і n такі, як визначено в загальній формулі (I) за п. 1, і

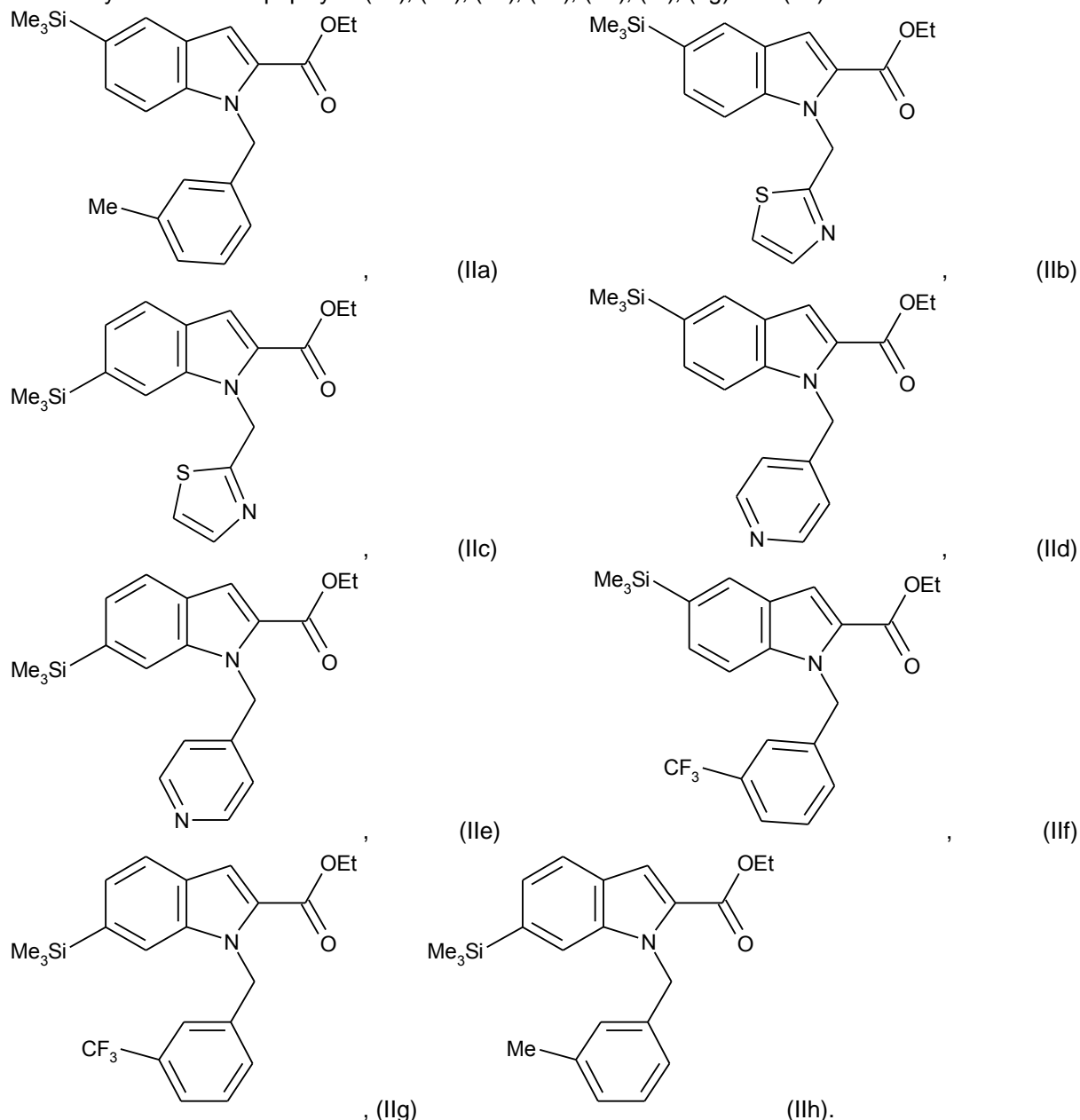
- коли n дорівнює 1, 2 або 3, з реагентом загальної формули (VIII), в якій GP означає групу, що видаляється, вибрану з атома хлору, бромі або йоду, в присутності основи, вибраної з хлориду

натрію або карбонату калію, в полярному розчиннику, вибраному з диметилформаміду, диметилсульфоксиду або ацетону,

- коли n дорівнює 1, 2 або 3, з реагентом загальної формули (VIII), в якій GP означає гідроксильну групу, в присутності фосфіну і діетилазодикарбоксилату в розчині в розчиннику, вибраному з дихлорметану або тетрагідрофурану; або ж в присутності фосфіну, нанесеного на смолу, і діізопропілазодикарбоксилату в розчині в розчиннику, вибраному з дихлорметану або тетрагідрофурану;

- коли n дорівнює 0, з реагентом загальної формули (VIII), в якій GP означає групу, яка видаляється, вибрану з атома хлору, бромово або йодово, в інертній атмосфері в основному середовищі, яке являє собою трифосфат калію, в присутності солі міді в органічному розчиннику, який являє собою толуол.

13. Сполуки загальної формули (IIa), (IIb), (IIc), (IIe), (IIf), (IIg) або (IIh):



14. Лікарський засіб, який **відрізняється** тим, що він містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 або сіль приєднання цієї сполуки з фармацевтично прийнятною кислотою, або гідрат або сольват сполуки формули (I).

15. Фармацевтична композиція, яка **відрізняється** тим, що вона містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 або фармацевтично прийнятну сіль, гідрат або сольват цієї сполуки, а також щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт.

16. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 для отримання лікарського засобу, призначеного для профілактики і лікування патологій, в яких беруть участь рецептори типу TRPV1.
- 5 17. Застосування сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-10 для отримання лікарського засобу, призначеного для попередження або лікування болю, запалення, метаболічних розладів, урологічних розладів, гінекологічних розладів, шлунково-кишкових розладів, дихальних розладів, псоріазу, свербіж, подразнень шкіри, очей або слизової, герпесу, оперізувального лишая, розсіяного склерозу, депресії, раку.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

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