



УКРАЇНА

(19) UA (11) 92907 (13) C2

(51) МПК-2011.01

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 209/14 (2006.01)

A61K 31/416

A61P 35/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ПОХІДНІ ТЕТРАГІДРОІНДАЗОЛОНУ

1

2

(21) a200710606

(22) 27.02.2006

(24) 27.12.2010

(86) PCT/US2006/006988, 27.02.2006

(31) 60/656,230

(32) 25.02.2005

(33) US

(31) 60/705,715

(32) 04.08.2005

(33) US

(31) 60/727,965

(32) 18.10.2005

(33) US

(46) 27.12.2010, Бюл.№ 24, 2010 р.

(72) ХУАНГ КЕННЕТ ХЕ, US, ІВС ЖЕРОН, US, ВІЛ
ДЖЕЙМС, US, БАРТА ТОМАС, US, ГЕНГ ЛІФЕНГ,
US, ХІНКЛЕЙ ЛІНДСЕЙ, US, ХЕНСОН ГУННАР, US

(73) СЕРЕНЕКС, ІНК., US

(56) US 5 104 442 A

US 6 395 766 B1

US 6 395 905 B1

WO 02/20480 A1

US 6 716 856 B1

US 2004/180889 A1

US 2003/212121 A1

FUKUMOTO ET AL.: "Novel, Non-acylguanidine-type
Na⁺/H⁺ Exchanger Inhibitors: Synthesis and
Pharmacology of 5-Tetrahydroquinolinylidene
Aminoguanidine Derivatives" J. MED. CHEM., vol. 45,
No. 14, 2002, pages 3009-3021U. GERHARD ET AL.: "Accelerated metabolite
identification by "extraction-NMR"" J. PHARM.
BIOMED. ANAL., vol. 32, 2003, pages 531-538MALONEY A ET AL: "HSP90 AS A NEW
THERAPEUTIC TARGET FOR CANCER THERAPY:
THE STORY UNFOLDS" EXPERT OPINION ON
BIOLOGICAL THERAPY, ASHLEY, LONDON, GB,
vol. 2, no. 1, January 2002 (2002-01), pages 3-24DYMOCK B W ET AL: "INHIBITORS OF HSP90 AND
OTHER CHAPERONES FOR THE TREATMENT OF
CANCER" EXPERT OPINION ON THERAPEUTIC
PATENTS, ASHLEY PUBLICATIONS, GB, vol. 14,
no. 6, 2004, pages 837-847(57) 1. Сполука 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-
трифторметил-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-2-
(транс-4-гідроксициклогексиламіно)-бензамід, або
її фармацевтично прийнятна сіль.2. Фармацевтична композиція, що містить сполуку
або сіль за п. 1 та є фармацевтично прийнятною.3. Застосування сполуки або солі за п. 1 при при-
готуванні препаратів для лікування раку.4. Сполука транс-4-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-
диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-
тетрагідро-1Н-індазоліл]феніл}аміно)циклогексилгліцинат, або її
фармацевтично прийнятна сіль.5. Фармацевтична композиція, що містить сполуку
або сіль за п. 4 та є фармацевтично прийнятною.6. Застосування сполуки або солі за п. 4 при при-
готуванні препаратів для лікування раку.

Винахід відноситься до похідних бензолу, пі-
ридину й піридазину, і більш конкретно до таких
сполук, які корисні при лікуванні і/або попереджен-
ні захворювань і/або станів, пов'язаних із клітин-
ною проліферацією, таких як рак, запалення й ро-
злади, пов'язані із запаленням, а також стани,
пов'язані з ангіогенезом. Сполуки за винаходом
також корисні при лікуванні і/або попередженні

інфекційних захворювань, зокрема, грибкових ін-
фекцій.

Рак характеризується аномальною клітинною
проліферацією. Ракові клітини проявляють ряд
властивостей, які роблять їх небезпечними для
хазяїна, які типово включають здатність до інвазії
інших тканин і до індукції проростання капілярів,
яке забезпечує, що проліферуючі ракові клітки
мають адекватне кровопостачання. Відмітною

(13) C2

(11) 92907

(19) UA

ознакою ракових клітин є їхня аномальна відповідь на механізми регуляції, які регулюють клітинний розподіл у нормальних клітинах, і продовжують ділитися доти, доки, зрештою, не вбивають хазяїна.

Ангіогенез являє собою у високому ступені регульований процес при нормальних станах, однак, багато захворювань обумовлені персистентним нерегульованим ангіогенезом. Нерегульований ангіогенез може або викликати конкретне захворювання безпосередньо, або загострення існуючого патологічного стану. Наприклад, неоваскуляризація ока не тільки відома як найпоширеніша причина сліпоти, але її також вважають домінуючою причиною багатьох очних захворювань. Крім того, при деяких існуючих станах, наприклад, при артриті, знову утворені капілярні кровоносні судини проникають у суглоби й руйнують хрящ, або у випадку діабету нові капіляри, утворені в сітківці, проникають у склоподібне тіло, кровоточать і викликають сліпоту. Ріст і метастаз солідних пухлин також залежать від ангіогенеза (Folkman, J., *Cancer Research*, 46, 467-473 (1986), Folkman, J., *Journal of the National Cancer Institute*, 82, 4-6 (1989)). Показано, наприклад, що пухлини, які збільшуються більш, ніж до 2мм, повинні містити їхнє власне кровопостачання, і роблять це за допомогою індукції росту нових капілярних кровоносних судин. Як тільки ці нові кровоносні судини виявляються закритими в пухлині, вони забезпечують засоби для пухлинних клітин для надходження в кровообіг і метастазування у віддалені місця, такі як печінка, легена або кістка (Weidner, N., et al., *The New England Journal of Medicine*, 324(1), 1-8 (1991)). В умовах нерегульованого ангіогенеза терапевтичні методи, розроблені для контролю, придушення і/або інгібування ангіогенеза, можуть привести до припинення або ослаблення цих станів і захворювань.

Запалення пов'язане з рядом розладів, таких як біль, головні болі, лихоманка, артрит, астма, бронхіт, менструальні болі, тендонит, бурсит, псоріаз, екзема, опіки, дерматит, запальний кишковий синдром, хвороба Крона, гастрит, синдром роздратованої кишки, неспецифічний виразковий коліт, судинні захворювання, хвороба Ходжкіна, склеродерма, ревматична лихоманка, діабет типу I, важка міастенія, саркоїдоз, нефротичний синдром, синдром Бехчета, поліміозит, алергія, кон'юнктивіт, гінгівіт, післяопераційний набряк, ішемія міокарда тощо.

Білок теплового шоку 90 (HSP-90) являє собою клітинний білок-шаперон, який необхідний для активації декількох еукаріотичних протеїнкіназ, включаючи циклізалежну кіназу CDK4. Показано, що гелданаміцин, інгібітор активності HSP-90 при укладанні білка, володіє антипроліферативними й протипухлинними активностями.

HSP-90 являє собою молекулярний шаперон, що керує нормальним укладанням, внутрішньоклітинним розташуванням і протеолітичним перетворенням багатьох ключових регуляторів клітинного росту й виживання. Його функція руйнується в процесі онкогенезу, що робить можливою злаякісну трансформацію й стимулює швидкий соматич-

ний розвиток, а також дає можливість мутантним білкам зберігати або навіть здобувати функцію. Інгібування HSP-90 буде сповільнювати цей процес, отже, має потенційну терапевтичну користь (Whitesell L., Lindquist, S.L., *Nature Rev. Cancer*, 2005, 10, 761-72).

Вважають, що ансаміцинові антибіотики, наприклад, гербиміцин А (HA), гелданаміцин (GM) і 17-аліламіногелданаміцин (17-AAG) проявляють їхні протираккові ефекти за допомогою міцного зв'язування N-кінцевої кишені HSP-90, дестабілізуючи за допомогою цього субстрати, які в нормі взаємодіють із HSP-90 (Stebbins, C. et al. *Cell* 1997, 89, 239-250). Ця кишеня є високо консервативною і має слабку гомологію із АТФ-зв'язуючим місцем ДНК-гіпази (Stebbins, C. et al., див. вище; Grenert, J. P. et al. *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 23843-50).

Дослідження *in vitro* і *in vivo* продемонстрували, що блокування цієї N-кінцевої кишені ансаміцинами й іншими інгібіторами HSP-90 змінює функцію HSP-90 і інгібує укладання білка. Показано, що при високих концентраціях ансаміцини й інші інгібітори HSP-90 запобігають зв'язуванню білкових субстратів з HSP-90 (Scheibel, T. H. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 1297-302; Schulte, T. W. et al., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 24585-8; Whitesell, L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 8324-8328). Також продемонстровано, що ансаміцини інгібують АТФ-залежне вивільнення білкових субстратів, пов'язаних із шаперонами (Schneider, C. L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* 1996, 93, 14536-41; Sepp-Lorenzino et al. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16580-16587). У кожному разі ці субстрати руйнуються за допомогою убихітин-залежного процесу в протеасомі (Schneider, C. L., див. вище; Sepp-Lorenzino, L. et al. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16580-16587; Whitesell, L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 8324-8328). Дестабілізація субстрату HSP-90 відбувається в пухлинних і нетрансформованих клітинах по-різному, і показано, що вона особливо ефективна на підгрупі регуляторів передачі сигналу, наприклад, Raf (Schulte, T. W. et al., *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997, 239, 655-9; Schulte, T. W., et al., *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 24585-8), ядерних регуляторів стероїдів (Segnitz, B.; U. Gehring *J. Biol. Chem.* 1997, 272, 18694-18701; Smith, D. F. et al. *Mol. Cell Biol.* 1995, 15, 6804-12), v-Src (Whitesell, L. et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994, 91, 8324-8328) і деяких трансмембранних тирозинкіназ (Sepp-Lorenzino, L. et al. *J. Biol. Chem.* 1995, 270, 16580-16587), таких як рецептор EGF (EGFR) і HER2/Neu (Hartmann, F., et al. *Int. J. Cancer* 1997, 70, 221-9; Miller, P. et al. *Cancer Res.* 1994, 54, 2724-2730; Mimnaugh, E. G., et al. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 22796-801; Schnur, R. et al. *J. Med. Chem.* 1995, 38, 3806-3812), CDK4 і мутантного p53. Erlichman et al. *Proc. AACR* 2001, 42, abstract 4474. Індукована ансаміцином втрата цих білків приводить до виборчого переривання деяких регуляторних біохімічних шляхів і приводить у результаті до зупинки росту в конкретних фазах клітинного циклу (Muise-Heimericks, R. C. et al. *J. Biol. Chem.* 1998, 273, 29864-72) і апоптозу і/або диференціації клітин, оброблених у такий спосіб (Vasilevskaia, A. et al.

Cancer Res., 1999, 59, 3935-40). Інгібітори HSP-90, таким чином, залишаються багатообіцяючими для лікування і/або попередження багатьох типів раків і проліферативних розладів, а також багатообіцяючими як традиційні антибіотики.

Також відомо, що результатом інгібування HSP-90 є підвищений рівень регуляції експресії шаперона HSP70. Вважають, що підвищений рівень регуляції HSP70 має терапевтичну користь для лікування широкого ряду нейродегенеративних захворювань, включаючи, але не обмежуючись: хворобу Альцгеймера; хворобу Паркінсона; деменцію, що розвивається при хворобі дифузійних тілець Леви; бічний аміотрофічний склероз (БАС); поліглутамінову хворобу; хворобу Гентінгтона; спінальну й бульбарну м'язову атрофію (СБМА) і атаксію, зв'язані зі спинним мозком і мозочком (SCA1-3.7). Отже, сполуки, описані у винаході, мають потенційну терапевтичну користь для лікування таких нейродегенеративних захворювань (Muchowski, P. J., Wacker J. L., Nat. Rev. Neurosci. 2005, 6, 11-22.; Shen H. Y., et al. J. Biol. Chem. 2005, 280, 39962-9).

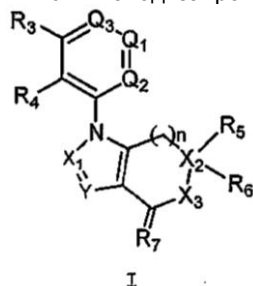
Інгібування HSP-90 також має противогрибкову активність, як в якості єдиної терапії, так і у сполученні зі стандартними противогрибковими терапіями, такими як клас лікарських засобів азолів. Отже, сполуки, описані у винаході, мають потенційну терапевтичну користь для лікування грибкових інфекцій, включаючи, але не обмежуючись, небезпечні для життя системні грибкові інфекції (Cowen, L. E., Lindquist, S., Science 2005, 309, 2185-9).

Інгібування HSP-90 також має противомаларійну активність; отже, інгібітори цього білка корисні в якості противомаларійних лікарських засобів.

Отже, у даній області техніки продовжує існувати необхідність у нових способах лікування рака, запалення й розладів, пов'язаних із запаленням, а також станів або захворювань, пов'язаних з нерегульованим ангіогенезом.

У широкому аспекті винахід охоплює сполуки формули I, показаної нижче, фармацевтичні композиції, що містять ці сполуки, і способи із застосуванням таких сполук або композицій при лікуванні захворювань і/або станів, пов'язаних із клітинною проліферацією, таких як рак, запалення, артрит, ангіогенез або тому подібне.

У винаході запропоновані сполуки формули I,



або їх фармацевтично-прийнятна сіль, де R₃ й R₄ незалежно являють собою

(a) H,

(б) галогено або

(в) групу C₁-C₁₅ алкіл, де аж до шести атомів вуглецю в зазначеній алкілній групі можливо за-

міщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, вибраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атом O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним, де

R₂₂ являє собою

(i) гетероарил,

(ii) арил,

(iii) насичений або ненасичений C₃~C₁₀ циклоалкіл або

(iv) насичений або ненасичений C₂~C₁₀ гетероциклоалкіл, де

кожен арил, гетероарил, насичений або ненасичений циклоалкіл або насичений або ненасичений гетероциклоалкіл незалежно можливо заміщений щонайменше однією групою, що незалежно являє собою гідрокси, галогено, аміно, ціано, карбокси, карбоксамідо, нітро, оксо, -S-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-арил, -SO-(C₁-C₆)алкіл, -SO-арил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂NH-арил, (C₁-C₆)алкокси або моно- або ді-(C₁-C₆)алкіламіно; і

кожний R₂₂ можливо конденсований із групою C₆-C₁₀арил, C₅-C₆ насиченою циклічною групою або групою C₅-C₁₀гетероциклоалкіл;

де кожний (v) можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенилом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенилокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀) алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃, де

Z являє собою OR₀ або -N(R₃₀)₂, де

кожен R₃₀ незалежно являє собою -H або C₁-C₆алкіл, або N(R₃₀)₂ являє собою пірролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, азепаніл, 1,3- або 1,4-діазепаніл або морфолініл, кожний з яких можливо заміщений гідрокси, аміно, аміноалкілом, C₁-C₆алкілом, моно- або ді-(C₁-C₆)алкіламіно, (C₁-C₆)алкокси або галогеном;

R₀ являє собою -H, -C₁-C₁₀алкіл, -C₂-C₁₀алкенил, -C₂-C₁₀алкініл, арил, гетероарил або -C₁-C₆ацил;

R₂₃ являє собою

(1) гетероарил,

(2) арил,

(3) насичений або ненасичений C₅-C₁₀циклоалкіл або

(4) насичений або ненасичений C₅-C₁₀гетероциклоалкіл, і

групи R₂₃ можливо заміщені щонайменше однією групою, що незалежно являє собою гідрокси, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂-арил, -SO-(C₁-C₆)алкіл, -SO-арил, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкіл, -SO₂NH-арил, (C₁-C₆)алкокси або моно- або ді-(C₁-C₁₀) алкіламіно;

тому що R₃ й R₄ разом з атомами, до яких вони приєднані, утворюють 5-12-членну моно-, бі- або трициклічну кільцеву систему, конденсовану з кільцем, що містить Q₁ й Q₂, де це 5-12-членне кільце є частково ненасиченим або ароматичним і можливо містить один або два атоми кисню,

$S(O)_m$, де m дорівнює 0, 1 або 2, азоту або NR_{33} , де R_{33} представляє собою водень або C_1-C_6 алкіл;

R_7 являє собою O, S, NH, N-OH, N-NH₂, N-NHR₂₂, N-NH-(C₁-C₆алкіл), N-O-(C₀-C₆)алкіл-R₂₂ або N-(C₁-C₆алкокси, можливо заміщений карбокси);

Y являє собою N або CR_C, де

кожен R_C незалежно являє собою водень, галоген, ціано, нітро, -C(O)R_C, C₁-C₁₀алкіл, C₂-C₁₀алкеніл, C₂-C₁₀алкиніл, C₁-C₁₀галогеноалкіл, C₃-C₇циклоалкіл, C₃-C₇циклоалкіл (C₁-C₆) алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

кожна група алкіл, арил, циклоалкіл, гетероциклоалкіл і гетероарил можливо заміщений 1-4 групами, які незалежно являють собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, галоген, гідрокси, аміно, моно- або ді-(C₁-C₆)алкіламіно, ціано, нітро, галогено (C₁-C₆)алкіл, галогено (C₁-C₆)алкокси, карбоксамід, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

групи арил і гетероарил можливо заміщені 1-4 групами, які являють собою незалежно C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, галоген, гідрокси, аміно, моно- або ді-C₁-C₆алкіламіно, галогено C₁-C₆алкіл або карбоксамід;

R_{C'} являє собою C₁-C₆алкіл, -OR_{C'} або -N(R_{CN})₂, де R_{C'} являє собою -H, C₁-C₁₀алкіл, C₁-C₁₀галогеноалкіл, C₃-C₇циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою -H, -C₁-C₁₀алкіл, -C₁-C₁₀галогеноалкіл, -C₃-C₇циклоалкіл, -гетероциклоалкіл, -C₁-C₆ацил, -арил або -гетероарил, де

кожна група алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил можливо заміщена 1-4 групами, які являють собою незалежно C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, галоген, гідрокси, аміно, моно- або ді-C₁-C₆алкіламіно, нітро, галогено C₁-C₆алкіл, галогено C₁-C₆алкокси або карбоксамід;

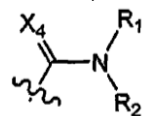
X₁ являє собою N або CR_C;

Q₁, Q₂ й Q₃ незалежно являють собою N або CR_Q, де один і тільки один з Q₁, Q₂ й Q₃ являє собою C-R₂₁, і де

кожен R_Q незалежно являє собою водень, галоген, -N(R_{CN})₂, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆галогеноалкіл, C₃-C₇циклоалкіл, арил або гетероарил, або R₂₁, де

кожна група алкіл, циклоалкіл, арил і гетероарил можливо заміщений 1-4 групами, які незалежно являють собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, галоген, гідрокси, аміно, моно- або ді-(C₁-C₆)алкіламіно, галогено (C₁-C₆)алкіл, галогено (C₁-C₆)алкокси або карбоксамід;

R₂ і являє собою ціано, -C(O)OH, -C(O)-O(C₁-C₆алкіл) або групу формули



де

R₁ й R₂ являють собою незалежно H, гідрокси, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкиніл, гетероарил, арил, C₃-C₈циклоалкіл, гетероциклоалкіл, де

кожна група алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил можливо заміщена 1-4 групами, які незалежно являють собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, галоген, гідрокси, аміно, моно- або

ді-(C₁-C₆) алкіламіно, нітро, галогено (C₁-C₆) алкіл, галогено (C₁-C₆) алкокси або карбоксамід;

або R₁ й R₂ разом з атомом азоту, до якого вони обоє приєднані, утворюють гетероциклоалкіл, що можливо містить один або більш, ніж один додатковий гетероатом, що являє собою незалежно O, N, S або N(R_{CN});

i

X₄ являє собою O, S, NH, NOH, N-NH₂, N-NH-арил, N-NH-(C₁-C₆алкіл) або N-(C₁-C₆алкокси);

X₂ й X₃ незалежно являють собою C, O, N або S(O)_p, де p дорівнює 0, 1 або 2; і n дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4; за умови, що, коли

(i) X₂ являє собою C, тоді

R₅ й R₆ незалежно являють собою H, C₁-C₆алкіл або арил, де арил можливо заміщений 1-4 групами, які незалежно являють собою C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкокси, галоген, гідрокси, аміно, моно- або ді-(C₁-C₆) алкіламіно, нітро, галогено (C₁-C₆) алкіл, галогено (C₁-C₆)алкокси або карбоксамід,

де будь-які два сусідніх заміщених положення арила разом з атомами вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють ненасичений циклоалкіл або гетероциклоалкіл; або

R₅ й R₆ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне кільце;

(ii) X₂ являє собою N, тоді

R₆ відсутній, і R₅ являє собою H або C₁-C₆алкіл;

(iii) X₃ являє собою C, тоді

він заміщений двома групами, які незалежно являють собою H або C₁-C₆алкіл, або моно- або ді-(C₁-C₆)алкіламіно(C₁-C₆)алкіл; і

(iv) X₂ являє собою O або S(O)_p, тоді R₆ й R₅ відсутні.

Винахід також включає проміжні сполуки, які корисні при одержанні сполук за винаходом.

У винаході також запропоновані фармацевтичні композиції, що містять сполуки або фармацевтично прийнятну сіль формули I і щонайменше один фармацевтично прийнятний носій, розчинник, ад'ювант або розріджувач.

Далі у винаході запропоновані способи лікування захворювання, такого як рак, запалення, артрит, ангіогенез й інфекція, у пацієнта, що потребує такого лікування, при яких цьому пацієнтові вводять сполуки або фармацевтично прийнятну сіль формули I або фармацевтичну композицію, що містить сполуки або сіль формули I.

У винаході також запропоновано застосування сполуки або солі відповідно до формули I для виготовлення лікарського засобу для застосування при лікуванні раку, запалення, артриту, ангіогенеза або інфекції.

У винаході також запропоновані способи одержання сполук за винаходом і проміжні сполуки, що використовуються в цих способах.

У винаході також запропоновані способи лікування захворювання або стану, пов'язаного із клітинною проліферацією, при яких вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі формули I пацієнтові, що потребує такого лікування.

У винаході також запропоновані способи лікування захворювання або стану, пов'язаного із клі-

тинною проліферацією, при яких вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі формули I пацієнтові, що потребує такого лікування, де це захворювання або стан являє собою рак, запалення або артрит.

Далі у винаході запропоновані способи лікування особи, що страждає на захворювання або порушення білків, які або є білками-мішенями для HSP-90, або побічно впливають на ці білок-мішені, при яких особі, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі формули I.

Далі у винаході запропоновані способи лікування особи, що страждає на захворювання або порушення білків, які або є білками-мішенями для HSP-90, або побічно впливають на ці білок-мішені, при яких особі, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі формули I, де розлад, опосередкований HSP-90, обрано із групи запальних захворювань, інфекцій, аутоімунних розладів, удару, ішемії, серцевих розладів, неврологічних розладів, фіброгенних розладів, проліферативних розладів, пухлин, лейкемій, новоутворень, раків, карцином, метаболічних захворювань і злоякісного захворювання.

Далі у винаході запропоновані способи лікування особи, що страждає фіброгенним розладом білків, які або є білками-мішенями для HSP-90, або побічно впливають на ці білок-мішені, при яких особі, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполук або солі формули I, де цей фіброгенний розлад обраний із групи склеродерми, поліміозиту, системної червоної волчанки, ревматоїдного артриту, цирозу печінки, утворення келоїда, інтерстиціального нефриту й легеневого фіброзу.

У винаході запропоновані способи захисту особи від інфекції, викликані організмом, обраним з видів *Plasmodium*, переважно *Plasmodium falciparum*. Ці способи включають введення сполуки або солі формули I, переважно в ефективній кількості, особі, підданому ризику інфекції внаслідок впливу такого організму.

У винаході, крім того, запропоновані способи зниження рівня інфекції у особи, де інфекція викликана організмом, обраним з видів *Plasmodium*, знову ж, переважно *Plasmodium falciparum*. Ці способи включають введення інфікованої особі ефективної кількості сполуки або солі формули I.

Далі у винаході запропоновані способи лікування особи, інфікованої багатоклітинним паразитом. Ці способи включають введення кількості сполуки за винаходом, ефективного для знищення паразита.

Далі у винаході запропоновані способи лікування особи, інфікованої багатоклітинним паразитом, де цей паразит являє собою *Plasmodium falciparum*. Ці способи включають введення кількості сполуки або солі за винаходом, ефективної для знищення паразиту.

Далі у винаході запропоновані сполуки або її фармацевтична композиція в наборі з інструкціями із застосування сполук або композиції.

Далі у винаході запропоновані сполуки, які можна вводити окремо або в комбінації з іншими

лікарськими засобами або терапевтичними агентами, відомими як ефективні для лікування захворювання, для посилення загальної ефективності терапії.

Далі у винаході запропоновані способи лікування грибової інфекції у пацієнта, що потребує такого лікування, при якому вводять ефективну кількість сполуки або солі формули I і можливий протигрибковий агент або лікарський засіб.

У формулі I R_3 й R_4 являють собою, як відзначено вище, незалежно (а) водень, (б) галогено або (в) групу алкіл, що має від 1-15 атомів вуглецю. Всі, але не більш, ніж приблизно шість, з атомів вуглецю в алкільній групі можуть бути заміщені незалежно різними групами, перерахованими вище у зв'язку з формулою I.

Таким чином, коли алкільна група являє собою метил, тобто алкільну групу з одного атома вуглецю, у результаті заміщення цього атома вуглецю, наприклад, атомом азоту або сірки, ця група не буде являти собою алкільну групу, але замість цього буде являти собою групу аміно або тіо, відповідно. Подібним чином, коли атом, що заміщає вуглець, перебуває на кінці алкільної групи, кінцева група стане іншим угрупованням, таким як піримідиніл, аміно, феніл або гідрокси.

Заміщення атома вуглецю групою, такою як, наприклад, атом кисню, азоту або сірки, буде вимагати відповідної регуляції числа атомів водню або інших атомів, необхідних для заповнення валентності атома, що заміщає. Таким чином, коли заміщення представляє собою N або O, число груп, приєднаних до заміщаючого атому буде зменшено на один або два для заповнення валентності атома азоту або кисню, відповідно. Подібні міркування будуть легко очевидні фахівцям у даній області техніки відносно заміщення етенілом й етинілом.

Таким чином, заміщення, як припустимо тут, призводить в результаті до терміна "C₁-C₁₅алкіл", як визначено у зв'язку з формулою I, що охоплює групи, такі як, але не обмежені:

аміно, гідрокси, феніл, бензил, пропіламіноетокси, бутоксietiламіно, пірид-2-ілпропіл, діетиламінометил, пентилсульфоніл, метилсульфонамідометил, 3-[4-(бутілпіримідин-2-іл)етил]феніл, бутокси, диметиламіно, 4-(2-(бензиламіно)етил)піридил, бут-2-еніламіно, 4-(1-(метиіламіно)пент-3-ен-2-ілтiо)феніл, 2-(N-метил-гексанамідометокси)метил і 4-(((3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-2-іл)бут-1-еніл)(метил)аміно)-метил)феніл.

Переважні сполуки формули I включають ті, де R_3 й R_4 являють собою незалежно водень, галогено або -Z₁R_{Z1}, де Z₁ являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; i R_{Z1} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо,

Ще більш переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH . Іншими більше переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою $-H$, C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 галогеноалкіл, C_3-C_5 циклоалкіл або C_3-C_5 циклоалкіл (C_1-C_6)алкіл. Навіть більше переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою $-H$, метил, етил, трифторметил, циклопропіл або циклопропілметил. Особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою метил, етил або циклопропіл. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою трифторметил. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою метил. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою етил. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою циклопропіл.

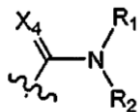
Ще іншими переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою CH , Y являє собою CR_C , де R_C являє собою $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеноалкіл або $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, і R_3 являє собою аміно або $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіламіно, заміщений на аміно або алкілі можливо заміщеним арильною, можливо заміщеним гетероциклоалкільною або можливо заміщеної циклоалкільною групою. Переважними замісниками на цих циклічних групах є гідроксид, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, оксо, галогено, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, аміно, моно- або ді- $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіламіно й нітро. Більш переважно можливими замісниками на цих циклічних групах є гідрокси, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси й оксо. Ці циклічні групи можливо заміщені 1-4, переважно 1-3 із цих замісників.

Ще більш переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N . Іншими більше переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою CR_C , де R_C являє собою $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеноалкіл, $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл або $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл ($\text{C}_1\text{-C}_2$)алкіл. Навіть більш переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою CR_C , де R_C являє собою $-\text{H}$, метил, етил, трифторметил, циклопропіл або циклопропілметил. Особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою CR_C , де R_C являє собою метил, етил або циклопропіл. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою трифторметил. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою CR_C , де R_C являє собою метил. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою етил. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою метил. Іншими особливо переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N й Y являє собою циклопропіл.

Ще іншими переважними сполуками формули I є ті, де X_1 являє собою N , Y являє собою CR_C , де R_C являє собою $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_3$ галогеноалкіл або $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, і R_3 являє собою аміно або $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіламіно, заміщений на аміно або алкіл можливо заміщений арильною, можливо заміщений гетероциклоалкільною або можливо заміщений циклоалкільною групою. Переважними замісниками на цих циклічних групах є гідрокси, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси, оксо, галогено, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, аміно, моно- або ді- $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіламіно й нітро. Більш переважно можливими замісниками на цих циклічних групах є гідрокси, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси й оксо. Ці циклічні групи можливо заміщені 1-4, переважно 1-3 із цих замісників.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де Q_3 являє собою CR_{21} , де

R_{21} являє собою групу формули



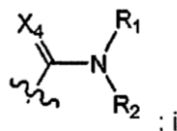
R_7 являє собою O ; і

Y являє собою CR_C , де R_C являє собою водень, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкіл, $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл, трифторметил або $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкіл ($\text{C}_1\text{-C}_2$)алкіл. Такі сполуки являють собою тут сполуки формули II.

Іншими переважними сполуками формули II є ті, де R_3 й R_4 являють собою, як відзначено вище, незалежно (а) водень, (б) галогено або (в) групу алкіл, що має від 1-15 атомів вуглецю. Всі, але не більш, ніж приблизно шість, з атомів вуглецю в алкільної групі можуть бути заміщені незалежно різними групами, перерахованими вище у зв'язку з формулою I.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де Q_3 являє собою CR_{21} , де

R_{21} являє собою групу формули

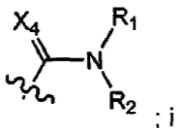


X_3 являє собою C , заміщений R_{9a} й R_{9b} , де R_{9a} й R_{9b} незалежно являють собою H або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл.

Такі сполуки тут далі являють собою сполуки формули III.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де Q_3 являє собою CR_{21} , де

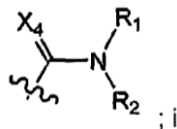
R_{21} являє собою групу формули



Q_1 й Q_2 незалежно являють собою C , заміщений R_{10a} й R_{10b} , де R_{10a} й R_{10b} незалежно являють собою H або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл. Такі сполуки тут далі являють собою сполуки формули IV.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де Q_3 являє собою CR_{21} , де

R_{21} являє собою групу формули



X_1 являє собою C , заміщений R_{11} , де R_{11} являє собою водень, галоген, ціано, нітро, $-\text{C}(\text{O})\text{R}_C$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_{10}$ алкиніл, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ галогеноалкіл, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

R_C являє собою $-\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $-\text{OR}_C$ або $-\text{N}(\text{R}_C)_2$, де

R_C являє собою $-\text{H}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ галогеноалкіл, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

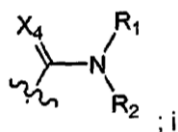
кожен R_{CN} незалежно являє собою $-\text{H}$, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл, $-\text{C}_1\text{-C}_{10}$ галогеноалкіл, $-\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, $-\text{гетероциклоалкіл}$, $-\text{C}_1\text{-C}_6$ аціл, $-\text{арил}$ або $-\text{гетероарил}$. Такі сполуки тут далі являють собою сполуки формули V.

Переважними сполуками формули V є ті, де R_{11} являє собою водень, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_{10}$ галогеноалкіл, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл, $\text{C}_3\text{-C}_7$ циклоалкіл ($\text{C}_1\text{-C}_{10}$)алкіл, арил або гетероарил.

Більше переважними сполуками формули V є ті, де R_{11} являє собою H або $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де Q_3 являє собою CR_{21} , де

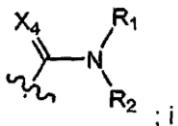
R_{21} являє собою групу формули



X_1 являє собою N. Такі сполуки тут далі являють собою сполуки формули Va.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де Q_3 являє собою CR_{21} , де

R_{21} являє собою групу формули



X_2 являє собою C, заміщений R_5 й R_6 , де R_5 й R_6 незалежно являють собою H або C_1 - C_4 алкіл. Такі сполуки тут далі являють собою сполуки формули VI.

Переважні сполуки кожної з формул I-VI включають сполуки, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою $-O$ - або $-NH$ -; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбоніл, етеніл, етиніл або угруповання, обраного з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10}) алкіламіно, $-OC_1$ - C_{10} алкіл-Z або R_{23} .

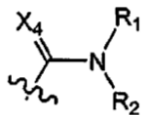
Більше переважними сполуками за винаходом є сполуки формул I-VI, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-N(H)R_{Z1}$, де R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбоніл, етеніл, етиніл або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, при умові, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10}) алкіламіно, $-OC_1$ - C_{10} алкіл-Z або R_{23} .

Більше переважними сполуками за винаходом є сполуки формул I-VI, де R_4 являє собою H, C_1 - C_4 алкіл або галоген. Кращі сполуки формул II-VI включають ті, де X_1 являє собою атом вуглецю, можливо заміщений C_1 - C_3 алкілом (переважно метилом) і Y являє собою CR_C , де R_C являє собою C_1 - C_2 алкіл, трифторметил, циклопропіл або цик-

лопропіл (C_1 - C_2) алкіл. Більш переважно в сполуках формул II-VI X_1 являє собою CH й Y являє собою CR_C , де R_C являє собою C_1 - C_2 алкіл (переважно метил).

Більше переважними сполуками за винаходом є сполуки формули I, де Q_3 являє собою CR_{21} , де R_{21} являє собою групу формули



X_2 являє собою C, заміщений двома групами, які незалежно являють собою H або C_1 - C_4 алкіл;

X_1 являє собою C, заміщений H або C_1 - C_6 алкілом;

Q_1 й Q_2 незалежно являють собою C, заміщений H або C_1 - C_6 алкілом;

R_7 являє собою O;

Y являє собою CR_C , де

R_C являє собою -H, метил, етил, трифторметил або циклопропіл;

R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою $-O$ -, $-NH$ -, $-S(O)_p$ - або $-S(O)_2NH$ -, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбоніл, етеніл, етиніл або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO$ -(C_1 - C_6) алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10}) алкіламіно, $-OC_1$ - C_{10} алкіл-Z або R_{23} ; і p дорівнює 1 або 2.

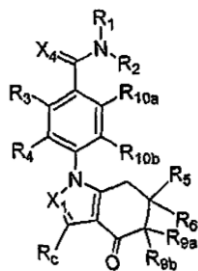
Більше переважними сполуками за винаходом є сполуки формули I, де

R_1 й R_2 незалежно являють собою H або C_1 - C_4 алкіл;

Q_1 й Q_2 обоє являють собою CH;

X_2 являє собою C, заміщений двома незалежно обраними C_1 - C_4 алкільними групами; і p дорівнює 1.

Інші переважні сполуки за винаходом включають сполуки, що мають формулу VII,



VII

де X_1 й R_C є такими, як визначено у формулі I;

R_5 й R_6 незалежно являють собою Н або C_1 - C_4 алкіл;

R_{11} являє собою Н або C_1 - C_6 алкіл;

R_{10a} й R_{10b} незалежно являють собою Н або C_1 - C_6 алкіл;

R_{9a} й R_{9b} незалежно являють собою Н або C_1 - C_6 алкіл;

R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$ або $-S(O)_2NH-$, де p дорівнює 0, 1 або 2; i R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл-Z або R_{23} ; i n дорівнює 1 або 2.

Переважають сполуки формули VII включають ті, де

R_1 й R_2 незалежно являють собою Н або C_1 - C_4 алкіл;

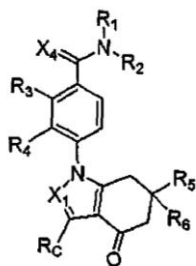
R_{10a} й R_{10b} обое являють собою Н; i

R_5 й R_6 незалежно являють собою C_1 - C_4 алкіл.

Інші переважні сполуки формули VII включають ті, де X_1 являє собою N.

Інші переважні сполуки формули VII включають ті, де X_1 являє собою CR_C , де R_C являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, фторметил, дифторметил або трифторметил. У кращому втіленні даного аспекту група R_C , похідна від X_1 , являє собою водень, метил або трифторметил, і група R_C , похідна від Y, носить визначення, дане у зв'язку з формулою I.

Інші переважні сполуки формули I включають сполуки формули VIII,



VIII

де R_C являє собою Н, C_1 - C_6 алкіл, трифторметил або циклопропіл; i

R_1 - R_6 , X_1 й X_4 носять такого ж визначення, як для формули I.

Переважають сполуки формули VIII включають ті, де X_1 являє собою N.

Переважають сполуки формули VIII включають ті, де X_1 являє собою CR_C , де R_C являє собою во-

день, метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, фторметил, дифторметил або трифторметил. У кращому втіленні даного аспекту група R_C , похідна від X_1 , являє собою водень, метил або трифторметил, і група R_C , похідна від Y, носить визначення, дане у зв'язку з формулою I.

Переважають сполуки формули VIII включають ті, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$ або $-S(O)_2NH-$, де p дорівнює 0, 1 або 2; i R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_2 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл-Z або R_{23} .

Переважають сполуки формули VIII включають ті, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$ або $-S(O)_2NH-$, де p дорівнює 0, 1 або 2; i R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл-Z або R_{23} ; i X_4 являє собою O.

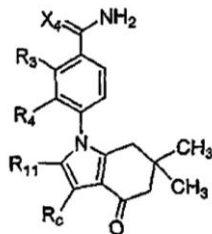
Переважають сполуки формули VIII включають ті, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою $-O-$, $-NH-$, $-S(O)_p-$ або $-S(O)_2NH-$, де p дорівнює 0, 1 або 2; i R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 -

приєднані, утворюють 6-членне кільце; і X_4 являє собою O.

Ще іншими переважними сполуками формули VIII є ті, де R_3 , R_4 й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце; і X_4 являє собою N-OH.

Іншими переважними сполуками формули I є сполуки формули IX:



IX

де R_{11} являє собою водень або метил, переважно водень;

R_6 являє собою H, C_1 - C_2 алкіл, трифторметил або циклопропіл; і

R_3 , R_4 й X_4 носять ті ж визначення, як для формули I.

Переважні сполуки формули IX включають ті, де R_6 являє собою C_1 - C_2 алкіл, трифторметил або циклопропіл.

Переважні сполуки формули IX включають ті, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою -O-, -NH-, $-S(O)_p$ або $-S(O)_2NH-$, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, $-OC_1$ - C_{10} алкіл-Z або R_{23} .

Переважні сполуки формули IX включають ті, де R_6 являє собою метил, етил, трифторметил або циклопропіл, R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою -O-, -NH-, $-S(O)_p$ або $-S(O)_2NH-$, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 -

C_6)алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, $-OC_1$ - C_{10} алкіл-Z або R_{23} ; і X_4 являє собою O.

Переважні сполуки формули IX включають ті, де R_6 являє собою метил, етил, трифторметил або циклопропіл, R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою -O-, -NH-, $-S(O)_p$ або $-S(O)_2NH-$, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, $-OC_1$ - C_{10} алкіл-Z або R_{23} ; і X_4 являє собою N-OH.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою -O- або -NH-; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, $-OC_1$ - C_{10} алкіл-Z або R_{23} .

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою -O- або -NH-; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO_2 або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2$ -(C_1 - C_6)алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH$ -

(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃; і X₄ являє собою O.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R₂₁, де Z₁ являє собою -O- або -NH-; і R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃; і X₄ являє собою N-OH.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -N(H)R₂₁, де R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -N(H)R₂₁, де R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃; і X₄ являє собою O.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -N(H)R₂₁, де R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃; і X₄ являє собою N-OH.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R₃, R₄ й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R₃, R₄ й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце; і X₄ являє собою O.

Ще інші переважні сполуки формули IX включають ті, де R₃, R₄ й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце; і X₄ являє собою N-OH.

Переважні сполуки формул I-IX включають сполуки, де X₄ являє собою O.

Ще іншими переважними сполуками формул I-IX є ті, де X₄ являє собою N-OH.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де R₂₁ являє собою ціано, R₇ являє собою O й Y являє собою CR_C, де R_C являє собою H, метил, етил, трифторметил або циклопропіл.

Іншими переважними сполуками формули I є ті, де R₂₁ являє собою ціано, R₇ являє собою O й Y являє собою CR_C, де R_C являє собою H, метил, трифторметил або циклопропіл.

Ще іншими переважними сполуками формули I є ті, де R₂₁ являє собою ціано й X₃ являє собою C, заміщений двома групами, які незалежно являють собою H або C₁-C₆алкіл.

Більше переважними сполуками формули I є ті, де R₂₁ являє собою ціано й Q₁ й Q₂ незалежно являють собою C, заміщений H або C₁-C₆алкілом.

Ще іншими переважними сполуками формули I є ті, де R₂₁ являє собою ціано й X₁ являє собою C, заміщений H або C₁-C₆алкілом.

Ще іншими переважними сполуками формули I є ті, де R₂₁ являє собою ціано й X₂ являє собою C, заміщений двома групами, які незалежно являють собою H або C₁-C₄алкіл.

В інших кращих сполуках формули I R₂₁ являє собою ціано й R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R₂₁, де Z₁ являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p- або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S,

SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Ще в інших переважних сполуках формули I R₂₁ являє собою ціано й R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R₂₁, де Z₁ являє собою -O- або -NH-; і R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Ще в інших переважних сполуках формули I R₂₁ являє собою ціано й R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -N(H)R₂₁, де R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Іншими більше переважними сполуками формули I є ті, де R₂₁ являє собою ціано й R₄ являє собою H, C₁-C₄алкіл або галоген.

Особливо переважні сполуки формули I включають ті, де R₂₁ являє собою ціано й

X₂ являє собою 3, заміщений двома групами, які незалежно являють собою H або C₁-C₄алкіл;

X₁ являє собою 3, заміщений H або C₁-C₆алкілом;

Q₁ й Q₂ незалежно являють собою 3, заміщений H або C₁-C₆алкілом;

X₃ являє собою 3, заміщений двома групами, які незалежно являють собою H або C₁-C₆алкіл;

R₇ являє собою O;

Y являє собою CR_C, де R_C являє собою H або CH₃; і

R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R₂₁, де Z₁ являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p- або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R₂₁ являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₁ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃; і p дорівнює 1 або 2.

На такі сполуки посилаються тут як на сполуки формули X.

Переважні сполуки формули X включають ті, де

R₁ й R₂ незалежно являють собою H або C_i-C₄алкіл;

Q₁ й Q₂ обоє являють собою CH;

X₂ являє собою 3, заміщений двома незалежно обраними групами C₁-C₄алкіл; і p дорівнює 1.

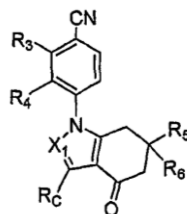
Особливо переважні сполуки формули I включають ті, де R₂₁ являє собою ціано. На такі сполуки посилаються тут далі як на сполуки формули XI.

Переважними сполуками формули XI є ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою галоген або водень.

Переважними сполуками формули XI є ті, де R₃ являє собою галоген.

Переважними сполуками формули XI є ті, де R₃ являє собою водень, а R₄ являє собою галоген.

Переважними сполуками формули XI є ті, де R₄ являє собою галоген. Інші переважні сполуки формули I включають сполуки формули XII:



XII

R₃ й R₄ незалежно являють собою галоген або водень за умови, що щонайменше один з R₃ й R₄ являє собою галоген, а X₁, R_C, R₅ й R₆ є такими, як визначено для формули I.

Переважні сполуки формули XII включають ті, де X₁ являє собою N.

Переважні сполуки формули XII включають ті, де X₁ являє собою CR_C, де R_C являє собою во-

день, метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, фторметил, дифторметил або трифторметил.

Переважаючими сполуками формули XII є ті, де R_3 являє собою галоген.

Іншими переважними сполуками формули XII є ті, де R_4 являє собою галоген.

Ще іншими переважними сполуками формули XII є ті, де R_3 являє собою фтор-, а R_4 являє собою водень або фтор-.

Особливо переважними сполуками формули XII є ті, де R_4 являє собою фтор-, а R_3 являє собою водень, бром- або фтор-.

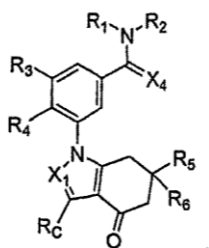
Іншими особливо переважними сполуками формули XII є ті, де R_4 являє собою водень.

Ще іншими переважними сполуками формули XII є ті, де R_3 являє собою водень.

Особливо переважні сполуки формули XII включають ті, де R_3 й R_4 являють собою фтор-.

Переважаючими сполуками формули XII є ті, де R_3 й R_4 являють собою бром- і фтор- відповідно.

Ще інші формули I включають сполуки формули XIII:



XIII

де R_1 - R_6 , X_4 , X_1 й R_C є такими, як визначено у формулі I.

Переважні сполуки формули XIII включають ті, де

R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p- або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, -OC₁- C_{10} алкіл-Z або R_{23} .

Іншими переважними сполуками формули XIII є ті, де

R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою -O- або -NH-; і R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або

атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, -OC₁- C_{10} алкіл-Z або R_{23} .

Іншими переважними сполуками формули XIII є ті, де

R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-N(H)R_{Z1}$, де R_{Z1} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, -OC₁- C_{10} алкіл-Z або R_{23} .

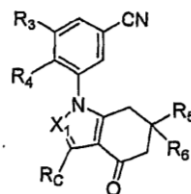
У ще інших переважних сполуках формули XIII R_3 , R_4 й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце.

У більше переважних аспектах раніше описані кращі втілення формули XIII включають сполуки, де X_1 являє собою N або CR_C, де R_C являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, фторметил, дифторметил або трифторметил.

У більше переважних аспектах раніше описані переважні втілення формули XIII включають сполуки, де X_1 являє собою N.

У більше переважних аспектах раніше описані переважні втілення формули XIII включають сполуки, де X_1 являє собою CR_C, де R_C являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, фторметил, дифторметил або трифторметил.

Інші переважні сполуки формули I включають сполуки формули XIV:



XIV

де R_C являє собою -H, -CH₃, -CF₃ або циклопропіл й

R_3 й R_4 незалежно являють собою галоген або водень, за умови, що щонайменше один з R_3 й R_4 являє собою галоген, і R_5 й R_6 є такими, як визначено для формули I.

Ще іншими переважними сполуками формули II-XIV є ті, де R_{21} являє собою ціано; R_7 являє собою O; і Y являє собою CH або C(CH₃).

Ще іншими переважними сполуками формули II-XIV є ті, де R_{21} являє собою ціано; і R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R₂₁, де Z₁ являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p- або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{21} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{21} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Ще іншими переважними сполуками формули II-XIV є ті, де R_{21} являє собою ціано; і R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R₂₁, де Z₁ являє собою -O- або -NH-; і R_{21} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{21} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Ще іншими переважними сполуками формули II-XIV є ті, де R_{21} являє собою ціано; і R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або -N(H)R₂₁, де R_{21} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{21} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

В іншому аспекті винахід охоплює сполуки формули I, де Y являє собою CR_C, де R_C являє собою -H, C₁-310алкіл, C₁-310галогеноалкіл або C₃-C₇циклоалкіл.

В іншому аспекті винахід охоплює сполуки формули I, де Y являє собою CH.

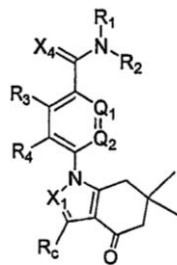
В іншому аспекті винахід охоплює сполуки формули I, де Y являє собою CR_C, де R_C являє собою C₁-310алкіл, C₁-310галогеноалкіл або C₃-C₇циклоалкіл.

В іншому аспекті винахід охоплює сполуки формули I, де Y являє собою CR_C, де R_C являє собою метил, етил, трифторметил або циклопропіл.

В іншому аспекті винахід охоплює сполуки формули I, де Y являє собою CR_C, де R_C являє собою метил.

В іншому аспекті винахід охоплює сполуки формули I, де Y являє собою CR_C, де R_C являє собою циклопропіл.

Ще інші переважні сполуки формули I включають сполуки формули XV:



XV

де X₁-X₄, Q₁, Q₂, R_C й R₁-R₄ є такими, як визначено у формулі I.

Переважними сполуками формули XV є ті, де Q₁ й Q₂ являють собою кожен незалежно водень або C₁-36алкіл.

Іншими переважними сполуками формули XV є ті, де R_C являє собою C₁-36алкіл, C₃-C₇циклоалкіл, C₁-36галогеноалкіл, C₃-C₇циклоалкіл (C₁-36)алкіл або гетероциклоалкіл.

Більш переважними сполуками формули XV включають ті, де R_C являє собою C₃-C₇циклоалкіл, C₁-36галогеноалкіл, гетероциклоалкіл або C₃-C₇циклоалкіл (C₁-36)алкіл.

Особливо переважні сполуки формули XV включають ті, де R_C являє собою C₁-33алкіл, C₃-C₅циклоалкіл, C₃-C₅циклоалкіл (C₁-33)алкіл або C₁-32галогеноалкіл.

Додаткові формули XV включають ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R₂₁, де Z₁ являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p- або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{21} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{21} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-

(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -C₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Інші переважні сполуки формули XV включають ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R_{Z1}, де Z₁ являє собою -O- або -NH-; і R_{Z1} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₂₀алкенілом, C₂-C₂₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Ще іншими переважними сполуками формули XV є ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -N(H) R_{Z1}, де R_{Z1} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Більше переважними сполуками формули XV є ті, де R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, -N(H)-R₂₂-R₂₂, де

R₂₂ являє собою групу C₁-C₁₃алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R₂₂ можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

На такі сполуки посилаються тут як на сполуки формули XVa.

Переважними сполуками формули XVa є ті, де X₁ являє собою N.

Переважними сполуками формули XVa є ті, де R₂₂ являє собою гетероарил, арил, насичений C₃-C₁₀циклоалкіл або насичений C₂-C₁₀гетероциклоалкіл.

Більше переважними сполуками формули XVa є ті, де R₂₂ являє собою гетероарил, арил, насичений C₃-C₁₀циклоалкіл або насичений C₂-C₁₀гетероциклоалкіл; і X₁ являє собою N.

Особливо переважними сполуками формули XVa є ті, де R₂₂ являє собою насичений C₃-C₁₀циклоалкіл або насичений C₂-C₁₀гетероциклоалкіл.

Особливо переважними сполуками формули XVa є ті, де R₂₂ являє собою насичений C₃-C₁₀циклоалкіл або насичений C₂-C₁₀гетероциклоалкіл й X₁ являє собою N.

Переважними сполуками формули XV є ті, де X₁ являє собою N. На такі сполуки посилаються тут як на сполуки формули XVI.

Переважні сполуки формули XVI включають ті, де

R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R_{Z1}, де Z₁ являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p- або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{Z1} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃.

Переважні сполуки формули XVI включають ті, де

R₃ й R₄ незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁R_{Z1}, де Z₁ являє собою -O-, -NH-, -S(O)_p- або -S(O)₂NH-, де p дорівнює 0, 1 або 2; і R_{Z1} являє собою групу C₁-C₁₄алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R₂₂, карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C₁-C₁₀алкілом, C₁-C₁₀галогеноалкілом, C₂-C₁₀алкенілом, C₂-C₁₀алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C₁-C₆)алкілом, -SO₂-арилом, C₁-C₆алкокси, C₂-C₁₀алкенілокси, C₂-C₁₀алкінілокси, моно- або ді-(C₁-C₁₀)алкіламіно, -OC₁-C₁₀алкіл-Z або R₂₃; і X₄ являє собою O.

атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{21} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH-арилом, -SO₂-арилом, -SO-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-арилом, C_1 - C_6 алкокси, C_2 - C_{10} алкенілокси, C_2 - C_{10} алкінілокси, моно- або ді-(C_1 - C_{10})алкіламіно, -OC₁- C_{10} алкіл-Z або R_{23} ; і X_4 являє собою N-OH.

Ще іншими переважними сполуками формули XVI є ті, де R_3 , R_4 й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце.

Ще іншими переважними сполуками формули XVI є ті, де R_3 , R_4 й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце; і X_4 являє собою O.

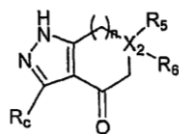
Ще іншими переважними сполуками формули XVI є ті, де R_3 , R_4 й атоми вуглецю, до яких вони приєднані, утворюють 6-членне кільце; і X_4 являє собою N-OH.

Ще іншими переважними сполуками формули XVI є ті, де R_3 й R_4 обоє являють собою -H.

Ще іншими переважними сполуками формули XVI є ті, де R_3 й R_4 обоє являють собою -H; і X_4 являє собою O.

Ще іншими переважними сполуками формули XVI є ті, де R_3 й R_4 обоє являють собою -H; і X_4 являє собою N-OH.

В іншому аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXII



XXII.

Переважні сполуки формули XXII включають ті, де R_6 являє собою C_1 - C_6 алкіл, 3₃₋₃₇циклоалкіл, C_1 - C_6 галогеноалкіл, 3₃₋₃₇циклоалкіл (C_1 - C_6)алкіл або гетероциклоалкіл.

Більше переважні сполуки формули XXII включають ті, де R_6 являє собою 3₃₋₃₇циклоалкіл, C_1 - C_6 галогеноалкіл, гетероциклоалкіл або 3₃₋₃₇циклоалкіл (C_1 - C_6)алкіл, і X_2 являє собою атом вуглецю, а R_5 й R_6 являють собою C_1 - C_6 алкіл.

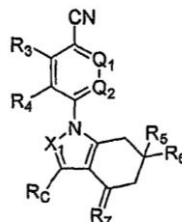
Особливо переважні сполуки формули XXII включають ті, де R_6 являє собою C_1 -алкіл, 3₃₋₃₅циклоалкіл, 3₃₋₃₅циклоалкіл (C_1 - C_3)алкіл або C_1 - C_2 галогеноалкіл.

Інші особливо переважні сполуки формули XXII включають ті, де R_6 являє собою метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, перфторпропіл, 2,2,2-трифторетил, фторметил, дифторметил, перфторетил або трифторметил.

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули I, де Q_3 являє собою C- R_{21} .

У більш переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули I, де Q_3 являє собою C- R_{21} , де R_{21} являє собою ціано.

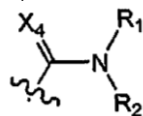
У більш переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXIV,



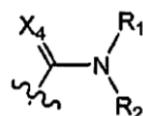
XXIV.

В іншому переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули I, де X_1 являє собою N.

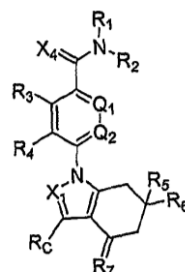
У більш переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули I, де Q_3 являє собою C- R_{21} , де R_{21} являє собою -C(O)OH, -C(O)-O(C_1 - C_6 алкіл) або групу формули



В іншому більше переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули I, де Q_3 являє собою C- R_{21} , де R_{21} являє собою групу формули



У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV,



XXV.

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де X_1 являє собою N.

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де X_1 являє собою N й R_3 й R_4 незалежно являють собою водень, галогено або -Z₁ R_{21} , де Z_1 являє собою -O- або -NH-;

R_{21} являє собою групу C_1 - C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N, O, S, SO₂ або SO, за умови, що два атоми O, два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{21} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1 - C_{10} алкілом, C_1 - C_{10} галогеноалкілом, C_2 - C_{10} алкенілом, C_2 - C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, -SH, -S-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂-(C_1 - C_6)алкілом, -SO₂NH₂, -SO₂NH-

R_C являє собою $-C_{1-36}$ алкіл, $-OR_C$ або $-N(R_{CN})_2$, де

R_C являє собою $-H$, C_{1-310} алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою $-H$, $-C_{1-310}$ алкіл, $-C_{1-310}$ галогеноалкіл, $-C_3-C_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C_{1-310}$ аціл, -арил або гетероарил.

У більшості переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де

X_1 являє собою CR_{11} , де

R_{11} являє собою водень, галоген, C_{1-310}

алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл (C_{1-310})алкіл, арил або гетероарил.

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де

X_1 являє собою CR_{11} , де

R_{11} являє собою водень, галоген, ціано, нітро, $-C(O)R_C$, C_{1-310} алкіл, C_{2-310} алкеніл, C_{2-310} алкініл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл (C_{1-310})алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

R_C являє собою $-C_{1-36}$ алкіл, $-OR_C$ або $-N(R_{CN})_2$, де

R_C являє собою $-H$, C_{1-310} алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою $-H$, $-C_{1-310}$ алкіл, $-C_{1-310}$ галогеноалкіл, $-C_3-C_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C_{1-310}$ аціл, -арил або гетероарил; і

R_3 і R_4 незалежно являють собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де Z_1 являє собою $-O-$ або $-NH-$;

R_{Z1} являє собою групу C_1-C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N , O , S , SO_2 або SO , за умови, що два атоми O , два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1-C_{10} алкілом, C_1-C_{10} галогеноалкілом, C_2-C_{10} алкенілом, C_2-C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_{10} алкенілокси, C_2-C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл- Z або R_{23} .

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де

X_1 являє собою CR_{11} , де

R_{11} являє собою водень, галоген, ціано, нітро, $-C(O)R_C$, C_{1-310} алкіл, C_{2-310} алкеніл, C_{2-310} алкініл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл (C_{1-310})алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

R_C являє собою $-C_{1-36}$ алкіл, $-OR_C$ або $-N(R_{CN})_2$, де

R_C являє собою $-H$, C_{1-310} алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою $-H$, $-C_{1-310}$ алкіл, $-C_{1-310}$ галогеноалкіл, $-C_3-C_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C_{1-310}$ аціл, -арил або гетероарил; і

R_4 являє собою H ; і

R_3 являє собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де

Z_1 являє собою $-O-$ або $-NH-$;

R_{Z1} являє собою групу C_1-C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N , O , S , SO_2 або SO , за умови, що два атоми O , два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1-C_{10} алкілом, C_1-C_{10} галогеноалкілом, C_2-C_{10} алкенілом, C_2-C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_{10} алкенілокси, C_2-C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл- Z або R_{23} .

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де

X_1 являє собою CR_{11} , де

R_{11} являє собою водень, галоген, ціано, нітро, $-C(O)R_C$, C_{1-310} алкіл, C_{2-310} алкеніл, C_{2-310} алкініл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл (C_{1-310})алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

R_C являє собою $-C_{1-36}$ алкіл, $-OR_C$ або $-N(R_{CN})_2$, де

R_C являє собою $-H$, C_{1-310} алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою $-H$, $-C_{1-310}$ алкіл, $-C_{1-310}$ галогеноалкіл, $-C_3-C_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C_{1-310}$ аціл, -арил або гетероарил; і

R_4 являє собою H ; і

R_3 являє собою $-N(H)R_{Z1}$, де

R_{Z1} являє собою групу C_1-C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N , O , S , SO_2 або SO , за умови, що два атоми O , два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1-C_{10}

алкілом, C_1-C_{10} галогеноалкілом, C_2-C_{10} алкенілом, C_2-C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_{10} алкенілокси, C_2-C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл- Z або R_{23} .

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де

X_1 являє собою CR_{11} , де

R_{11} являє собою водень, галоген, ціано, нітро, $-C(O)R_C$, C_{1-310} алкіл, C_{2-310} алкеніл, C_{2-310} алкініл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл (C_{1-310})алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

R_C являє собою $-C_{1-36}$ алкіл, $-OR_C$ або $-N(R_{CN})_2$, де

R_C являє собою $-H$, C_{1-310} алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою $-H$, $-C_{1-310}$ алкіл, $-C_{1-310}$ галогеноалкіл, $-C_3-C_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C_{1-310}$ аціл, $-арил$ або гетероарил; і

R_4 являє собою H ; і

R_3 являє собою $-N(H)R_{Z1}$, де

R_{Z1} являє собою групу C_1-C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N , O , S , SO_2 або SO , за умови, що два атоми O , два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1-C_{10} алкілом, C_1-C_{10} галогеноалкілом, C_2-C_{10} алкенілом, C_2-C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_{10} алкенілокси, C_2-C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл- Z або R_{23} ; і

R_C являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, фторметил, дифторметил або трифторметил.

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де

X_1 являє собою CR_{11} , де

R_{11} являє собою водень, галоген, ціано, нітро, $-C(O)R_C$, C_{1-310} алкіл, C_{2-310} алкеніл, C_{2-310} алкініл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл (C_{1-310})алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

R_C являє собою $-C_{1-310}$ алкіл, $-OR_C$ або $-N(R_{CN})_2$, де

R_C являє собою $-H$, C_{1-36} алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою $-H$, $-C_{1-310}$ алкіл, $-C_{1-310}$ галогеноалкіл, $-C_3-C_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C_{1-310}$ аціл, $-арил$ або гетероарил; і

R_3 являє собою H ; і

R_4 являє собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де

Z_1 являє собою $-O$ - або $-NH$ -;

R_{Z1} являє собою групу C_1-C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N , O , S , SO_2 або SO , за умови, що два атоми O , два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1-C_{10} алкілом, C_1-C_{10} галогеноалкілом, C_2-C_{10} алкенілом, C_2-C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_{10} алкенілокси, C_2-C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл- Z або R_{23} .

У переважному аспекті у винаході запропоновані сполуки формули XXV, де

X_1 являє собою CR_{11} , де

R_{11} являє собою водень, галоген, ціано, нітро, $-C(O)R_C$, C_{1-310} алкіл, C_{2-310} алкеніл, C_{2-310} алкініл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл (C_{1-310})алкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил, де

R_C являє собою $-C_{1-36}$ алкіл, $-OR_C$ або $-N(R_{CN})_2$, де

R_C являє собою $-H$, C_{1-310} алкіл, C_{1-310} галогеноалкіл, C_3-C_7 циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил;

кожен R_{CN} незалежно являє собою $-H$, $-C_{1-310}$ алкіл, $-C_{1-310}$ галогеноалкіл, $-C_3-C_7$ циклоалкіл, гетероциклоалкіл, $-C_{1-310}$ аціл, $-арил$ або гетероарил; і

R_3 являє собою H ; і

R_4 являє собою водень, галогено або $-Z_1R_{Z1}$, де

Z_1 являє собою $-O$ - або $-NH$ -;

R_{Z1} являє собою групу C_1-C_{14} алкіл, де аж до п'яти з атомів вуглецю в алкільній групі можливо заміщені незалежно R_{22} , карбонілом, етенілом, етинілом або угрупованням, обраним з N , O , S , SO_2 або SO , за умови, що два атоми O , два атоми S або атоми O й S не є безпосередньо сусідніми один з одним,

де R_{Z1} можливо заміщений у будь-якому доступному положенні C_1-C_{10} алкілом, C_1-C_{10} галогеноалкілом, C_2-C_{10} алкенілом, C_2-C_{10} алкінілом, гідрокси, карбокси, карбоксамідо, оксо, галогено, аміно, ціано, нітро, $-SH$, $-S-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2NH$ -арилом, $-SO_2$ -арилом, $-SO-(C_1-C_6)$ алкілом, $-SO_2$ -арилом, C_1-C_6 алкокси, C_2-C_{10} алкенілокси, C_2-C_{10} алкінілокси, моно- або ді- (C_1-C_{10}) алкіламіно, $-OC_1-C_{10}$ алкіл- Z або R_{23} ; і

R_C являє собою водень, метил, етил, циклопропіл, циклопропілметил, фторметил, дифторметил або трифторметил.

В іншому аспекті винахід охоплює спосіб лікування рака, при якому пацієнтові, що потребує цього, вводять фармацевтично прийнятну кількість сполуки або солі формули I або фармацевтичної композиції, що містить сполуку або сіль формули I.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування раку, запалення або артриту в пацієнта, що потребує такого лікування.

В іншому аспекті винахід охоплює впаковану ємність, що містить сполуки або сіль формули I й інструкції із застосування цієї сполуки.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або стану, пов'язаного із клітинною проліферацією, у пацієнта, що потребує такого лікування.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або стану, пов'язаного із клітинною проліферацією, у пацієнта, що потребує такого лікування, де захворювання або стан являє собою рак, запалення або артрит.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з активністю білка теплового шоку 90, у особи, що потребує цього.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I, окремо або в комбінації з іншим терапевтичним агентом, для виготовлення лікарського засобу для лікування захворювання або розладу, пов'язаного з активністю білка теплового шоку 90 і/або його білків-мішеней, у особи, що потребує цього, де розлад, опосередкований HSP-90, обрано із групи запальних захворювань, інфекцій, аутоімунних розладів, удару, ішемії, серцевих розладів, неврологічних розладів, фіброгенних розладів, проліферативних розладів, пухлин, лейкемій, новоутворень, раків, карцином, метаболічних розладів і злоякісного захворювання.

У переважному аспекті винахід охоплює спосіб лікування рака у особи, що потребує такого лікування, при яких вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі формули I у комбінації щонайменше з одним іншим терапевтичним агентом.

В більше переважному аспекті винахід охоплює способи лікування рака у особи, що потребує такого лікування, при яких вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі формули I у комбінації щонайменше з одним іншим протираковим агентом.

В іншому переважному аспекті винахід охоплює способи лікування рака, при яких особі, що потребує такого лікування, вводять терапевтично ефективну кількість сполуки або солі формули I у комбінації із променевою терапією.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування фіброгенного розладу, пов'язаного з активністю білка теплового шоку 90, у особи, що потребує такого лікування, де цей фіброгенний розлад обраний із групи склеродерми, поліміозиту, системної червоної волчанки, ревматоїдного артриту, цирозу печінки, утворення келоїда, інтерстиціального нефриту й легеневого фіброзу.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського за-

собу для захисту особи від інфекції, викликаной організмом, обраним з видів *Plasmodium*.

У переважному аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для захисту суб'єкта від інфекції, викликаной *Plasmodium falciparum*.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для зниження рівня інфекції, викликаной організмом, обраним з видів *Plasmodium*, у особи, що потребує такого лікування.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для зниження рівня інфекції, викликаной *Plasmodium falciparum*, у особи, що потребує такого лікування.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування пацієнта, інфікованого багатоклітинним паразитом.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I для виготовлення лікарського засобу для лікування пацієнта, інфікованого багатоклітинним паразитом, що являє собою *Plasmodium falciparum*.

В іншому аспекті винахід охоплює застосування терапевтично ефективної кількості сполуки або солі формули I у комбінації з одним або більш ніж одним відомим противогрибковим лікарським засобом для виготовлення лікарського засобу для лікування пацієнта, інфікованого грибковою інфекцією.

Визначення

Термін "алкокси" представляє групу алкіл із зазначеним числом атомів вуглецю, приєднану до вихідного молекулярного угруповання через кисневий місток. Приклади груп алкокси включають, наприклад, метоксі, етоксі, пропоксі і ізопропоксі.

Як використають тут, термін "алкіл" включає алкільні групи з визначеним числом атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути нормальними або розгалуженими. Приклади "алкілу" включають метил, етил, пропил, ізопропіл, бутіл, ізо-, втор- і трет-бутіл, пентил, гексил, гептіл, 3-етилбутіл тощо.

Термін "алкеніл", як використають тут, означає прямоланцюговий або розгалужений вуглеводень, що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і містить щонайменше один подвійний зв'язок вуглець-вуглець, утворений за рахунок видалення двох атомів водню. Репрезентативні приклади алкеніла включають, але не обмежуються, етеніл, 2-пропеніл, 2-метил-2-пропеніл, 3-бутеніл, 4-пентеніл, 5-гескеніл, 2-гептеніл, 2-метил-1-гептеніл й 3-деценіл.

Термін "алкенокси" відноситься до групи алкенілу, приєднаной до вихідної групи через атом кисню.

Термін "алкиніл", як використають тут, означає прямоланцюговий або розгалужений вуглеводень,

що містить від 2 до 10 атомів вуглецю і містить щонайменше один потрійний зв'язок вуглець-вуглець. Репрезентативні приклади алкініла включають, але не обмежуються, ацетиленіл, 1-пропиніл, 2-пропиніл, 3-бутиніл, 2-пентиніл й 1-бутиніл.

Термін "арил" відноситься до ароматичної вуглеводневої кільцевої системи, що містить щонайменше одне ароматичне кільце. Це ароматичне кільце може бути можливо конденсоване або інакше з'єднано з іншими ароматичним вуглеводним кільцям або неароматичним вуглеводним кільцем. Приклади арильних груп включають, наприклад, феніл, нафтил, 1,2,3,4-тетрагідронафталін і дифеніл. Переважні приклади арильних груп включають феніл, нафтил й антраценіл. Більш переважними арильними групами є феніл і нафтил. Найбільш переважними є феніл. Арильні групи за винаходом можуть бути заміщені різними групами, як запропоновано тут. Таким чином, будь-який атом вуглецю, присутній всередині арильної кільцевої системи й доступний для заміщення, може бути додатково зв'язаний з рядом кільцевих замісників, таких як, наприклад, галоген, гідрокси, нітро, ціано, аміно, C_1-C_8 алкіл, C_1-C_8 алкокси, моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно, C_3-C_{10} циклоалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкокси, C_2-C_9 гетероциклоалкіл, C_1-C_8 алкеніл, C_1-C_8 алкиніл, галогено (C_1-C_8) алкіл, галогено (C_1-C_8) алкокси, оксо, аміно (C_1-C_8) алкіл, моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно (C_1-C_8) алкіл, C_1-C_8 аціл, C_1-C_8 ацілокси, C_1-C_8 сульфоніл, C_1-C_8 тіо, C_1-C_8 сульфонамід, C_1-C_8 аміноссульфоніл.

Термін "карбокси", як використовують тут, означає групу $-CO_2H$.

Термін "циклоалкіл" ставиться до C_3-C_8 циклічного вуглеводню. Приклади циклоалкіла включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил і циклооктил. Більш переважними є групи C_3-C_6 циклоалкіл. Циклоалкільні групи за винаходом можуть бути заміщені різними групами, як запропоновано тут. Таким чином, будь-який атом вуглецю, присутній всередині циклоалкільної кільцевої системи й доступний для заміщення, може бути додатково зв'язаний з рядом кільцевих замісників, таких як, наприклад, галоген, гідрокси, нітро, ціано, аміно, C_1-C_8 алкіл, C_1-C_8 алкокси, моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно, C_3-C_{10} циклоалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкокси, C_2-C_9 гетероциклоалкіл, C_1-C_8 алкеніл, C_1-C_8 алкиніл, галогено (C_1-C_8) алкіл, галогено (C_1-C_8) алкокси, оксо, аміно (C_1-C_8) алкіл і моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно (C_1-C_8) алкіл.

Терміни "галоген" або "галогено" включають фтор, хлор, бром і йод.

Термін "галогеноалкокси" відноситься до групи алкокси, заміщеної одним або більш, ніж одним атомом галогену, де кожен атом галогену незалежно являє собою F, Cl, Br або I. Переважними галогенами є F й Cl. Переважні групи галогеноалкокси містять 1-6 атомів вуглецю, більш переважно 1-4 атома вуглецю й ще більш переважно 1-2 атома вуглецю. "Галогеноалкокси" включають групи пергалогеноалкокси, такі як OCF_3 або OCF_2CF_3 . Переважною групою галогеноалкокси є трифторметоксі.

Термін "галогеноалкіл" відноситься до алкільної групи, заміщеної одним або більш ніж одним атомом галогену, де кожен атом галогену незалежно являє собою F, Cl, Br або I. Переважними галогенами є F й Cl. Переважні групи галогеноалкіл містять 1-6 атомів вуглецю, більш переважно 1-4 атома вуглецю й ще більш переважно 1-2 атома вуглецю. "Галогеноалкіл" включає групи пергалогеноалкіл, такі як CF_3 або CF_2CF_3 . Переважною групою галогеноалкіл є трифторметил.

Термін "гетероциклоалкіл" відноситься до кільця або кільцевої системи, що містить щонайменше один гетероатом, обраний з азоту, кисню й сірки, де зазначений гетероатом перебуває в неароматичному кільці. Кільце гетероциклоалкіл може бути можливо конденсоване або інакше з'єднано з іншими гетероциклоалкільними кільцями і/або неароматичними вуглеводними кільцями і/або фенільними кільцями. Переважні групи гетероциклоалкіл мають від 3 до 7 членів. Більше переважні групи гетероциклоалкіл мають 5 або 6 членів. Приклади гетероциклоалкільних груп включають, наприклад, 1,2,3,4-тетрагідроізохінолініл, піперазиніл, морфолініл, піперидиніл, тетрагідрофураніл, пірролідиніл, піридиноніл і піразолідиніл. Переважні гетероциклоалкільні групи включають піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, пірролідиніл, піридиноніл, дигідропірролідиніл і пірролідиноніл. Гетероциклоалкільні групи за винаходом можуть бути заміщені різними групами, як запропоновано тут. Таким чином, будь-який атом вуглецю, присутній всередині гетероциклоалкільного кільця й доступний для заміщення, може бути додатково зв'язаний з рядом кільцевих замісників, таких як, наприклад, галоген, гідрокси, нітро, ціано, аміно, C_1-C_8 алкіл, C_1-C_8 алкокси, моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно, C_3-C_{10} циклоалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкокси, C_2-C_9 гетероциклоалкіл, C_1-C_8 алкеніл, C_1-C_8 алкиніл, галогено (C_1-C_8) алкіл, галогено (C_1-C_8) алкокси, оксо, аміно (C_1-C_8) алкіл і моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно (C_1-C_8) алкіл.

Термін "гетероарил" відноситься до ароматичної кільцевої системи, що містить щонайменше один гетероатом, обраний з азоту, кисню й сірки. Гетероарильне кільце може бути можливо конденсоване або інакше з'єднано з одним або більш ніж одним гетероарильним кільцем, ароматичними або неароматичними вуглеводними кільцями або циклоалкільними кільцями. Приклади гетероарильних груп включають, наприклад, піридин, фуран, тієніл, 5,6,7,8-тетрагідроізохінолін і піримідині. Гетероарильні групи за винаходом можуть бути заміщені різними групами, як запропоновано тут. Таким чином, будь-який атом вуглецю, присутній всередині гетероарильної кільцевої системи й доступний для заміщення, може бути додатково зв'язаний з рядом кільцевих замісників, таких як, наприклад, галоген, гідрокси, нітро, ціано, аміно, C_1-C_8 алкіл, C_1-C_8 алкокси, моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно, C_3-C_{10} циклоалкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкіл, (C_3-C_{10}) циклоалкіл)алкокси, C_2-C_9 гетероциклоалкіл, C_1-C_8 алкеніл, C_1-C_8 алкиніл, галогено (C_1-C_8) алкіл, галогено (C_1-C_8) алкокси, оксо, аміно (C_1-C_8) алкіл і моно- і ді- (C_1-C_8) алкіл)аміно (C_1-C_8) алкіл.

Переважні приклади гетероарильних груп включають тієніл, бензотієніл, піридил, хіноліл, піразоліл, піримідил, імідазоліл, бензімідазоліл, фураніл, бензофураніл, дибензофураніл, тіазоліл, бензотіазоліл, ізоксазоліл, оксадіазоліл, ізотіазоліл, бензизотіазоліл, тριαзоліл, пірроліл, індоліл, піразоліл і бензопіразоліл.

Сполуки за даним винаходом можуть містити один або більш ніж один асиметричний атом вуглецю, так що ці сполуки можуть існувати в різних стереоізомерних формах. Ці сполуки можуть являти собою, наприклад, рацемати, хиральні нерацемічні або діастереомери. У цих ситуаціях окремі енантіомери, тобто оптично активні форми, можуть бути отримані шляхом асиметричного синтезу або шляхом поділу рацематів. Поділ рацематів можна здійснити, наприклад, загальноприйнятими способами, такими як кристалізація в присутності поділяючого агента; хроматографія з використанням, наприклад, хирального стовпчика ВЕЖХ; або шляхом перетворення рацемічної суміші поділяючим агентом з утворенням діастереомерів, поділу діастереомерів шляхом хроматографії й видалення поділяючого агента з утворенням вихідної сполуки в енантіомерно збагаченій формі. Кожну з вищеописаних методик можна повторити для підвищення енантіомерної чистоти сполуки.

Коли сполуки, описані тут, містять олефінові подвійні зв'язки або інші центри геометричної асиметрії, і якщо не зазначене інше, мається на увазі, що ці сполуки включають цис, транс, Z- і E-конфігурації. Подібним чином, всі таутомерні форми також варто включати.

Фармацевтичні композиції

Сполуки загальної формули I можна вводити перорально, місцевим шляхом, парентерально, шляхом інгаляції або розпилення або ректально в препаратах стандартних лікарських форм, що містять загальноприйнятні нетоксичні фармацевтично прийнятні носії, ад'юванти й наповнювачі. Термін "парентеральний", як використовують тут, включає черезшкірні, підшкірні, внутрішньосудинні (наприклад, внутрішньовенні), внутрішньом'язові або підоболочні методики ін'єкції або інфузії тощо. Крім того, запропоновано фармацевтичний препарат, що містить сполуки загальної формули I і фармацевтично прийнятний носій. Одна або більш ніж одна сполука загальної формули I може бути присутньою у сполученні з одним або більш ніж одним нетоксичним фармацевтично прийнятним носієм і/або розріджувачем і/або ад'ювантом, і, якщо бажано, іншими активними інгредієнтами. Фармацевтичні композиції, що містять сполуки загальної формули I, можуть перебувати у формі, придатній для перорального застосування, наприклад, у вигляді таблеток, пастилок, коржів, водних або масляних суспензій, диспергованих порошків або гранул, емульсій, твердих або м'яких капсул, або сиропів або еліксирів.

Композиції, призначені для перорального застосування, можна виготовляти відповідно до будь-якого способу, відомого у даній області техніки для виготовлення фармацевтичних композицій, і такі композиції можуть містити один або більш ніж один агент, обраний із групи, що складається з

підсолоджуючих агентів, коригуючих агентів, красячих агентів і консервуючих агентів з метою забезпечення фармацевтично витончених і прийнятних на смак препаратів. Таблетки містять активний інгредієнт у суміші з нетоксичними фармацевтично прийнятними ексципієнтами, які придатні для виготовлення таблеток. Ці ексципієнти можуть являти собою, наприклад, інертні розріджувачі, такі як карбонат кальцію, карбонат натрію, лактоза, фосфат кальцію або фосфат натрію; гранулюючі і розпушуючі агенти, наприклад, кукурудзяний крохмаль або альгінова кислота; сполучні агенти, наприклад, крохмаль, желатин або аравійська камедь, і змазуючі агенти, наприклад, стеарат магнію, стеаринова кислота або тальк. Таблетки можуть бути непокритими, або вони можуть бути покриті за допомогою відомих методик. У деяких випадках такі покриття можна готовити за допомогою відомих методик для вповільнення розпушення й усмоктування в шлунково-кишковому тракті й, отже, забезпечити пролонговану дію протягом тривалого періоду. Наприклад, можна використати затримуючу речовину, таку як глицерилмоностеарат або глицерилдистеарат.

Препарати для перорального застосування можуть бути також представлені у вигляді твердих желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з інертним твердим розріджувачем, наприклад, карбонатом кальцію, фосфатом кальцію або каоліном, або у вигляді м'яких желатинових капсул, де активний інгредієнт змішаний з водним або масляним розчином, наприклад, арахісовим маслом, рідким вазеліном або маслиновим маслом.

Препарати для перорального застосування можуть бути також представлені у вигляді коржів.

Водні суспензії містять активні речовини в суміші з ексципієнтами, придатними для виготовлення водних суспензій. Такі ексципієнти представляють собою суспендуючі агенти, наприклад, натрійкарбоксиметилцелюлозу, метилцелюлозу, гідропропіл-метилцелюлозу, альгинат натрію, полівінілпірролідон, смолу трагакант й аравійську камедь; диспергуючі або зволожуючі агенти можуть являти собою натуральний фосфатид, наприклад, лецитин, або продукти конденсації алкіленоксида з жирними кислотами, наприклад, поліоксетиленстеарат, або продукти конденсації етиленоксида із довголанцюговими аліфатичними спиртами, наприклад, гептадекаетиленоксицетанол, або продукти конденсації етиленоксида із частковими ефірами, утвореним від жирних кислот і гексита, такі як поліоксетиленсорбітмоноолеат, або продукти конденсації етиленоксида із частковими ефірами, утвореним від жирних кислот й ангідридів гексита, такі як, наприклад, поліетиленсорбітанмоноолеат. Водні суспензії можуть також містити один або більш ніж один консервант, наприклад, етил- або н-пропіл-пара-гідроксибензоат, один або більш ніж один барвниковий агент, один або більш ніж один коригуючий агент і один або більш ніж один підсолоджуючий агент, такий як сахароза або сахарин.

Препарати масляних суспензій можна готувати шляхом суспендування активних інгредієнтів у рослинному маслі, наприклад, арахісовому маслі,

маслиновому маслі, кунжутному маслі або кокосовому маслі, або в мінеральному маслі, такому як рідкий вазелін. Масляні суспензії можуть містити згущуючий агент, наприклад, бджолиний віск, твердий вазелін або цетиловий спирт. Можуть бути додані підсолоджуючі агенти і коригуючі агенти для забезпечення прийнятних на смак пероральних препаратів. Ці композиції можна консервувати шляхом додавання антиоксиданту, такого як аскорбінова кислота.

Диспергуючі порошки й гранули, придатні для виготовлення водної суспензії шляхом додавання води, містять активний інгредієнт у суміші з диспергуючим або зволожуючим агентами, суспендуєчим агентом й одним або більш ніж одним консервантом. Приклади придатних диспергуючих або зволожуючих агентів або суспендуєчих агентів наведені і згаданими вище. Можуть також бути присутніми додаткові ексципієнти, наприклад, підсолоджуючі, коригуючі і красячі агенти.

Фармацевтичні композиції за винаходом можуть також перебувати у формі емульсії - масло у воді. Масляна фаза може являти собою рослинне масло або мінеральне масло, або їхню суміш.

Придатні емульгуючі агенти можуть являти собою натуральні смоли, наприклад, аравійську камедь або смолу трагакант, натуральні фосфатиди, наприклад, соєві, лецитин, а також ефіри й часткові ефіри, утворені від жирних кислот і гексита, ангідридів, наприклад, сорбітанмоноолеат, і продукти конденсації зазначених часткових ефірів з етиленоксидом, наприклад, поліоксиетиленсорбітанмоноолеат. Емульсії можуть також містити підсолоджуючі і коригуючі агенти.

Препарати сиропів й еліксирів можна готувати з підсолоджуючими агентами, наприклад, гліцерином, пропіленгліколем, сорбітом, глюкозою або сахарозою. Такі препарати можуть також містити деемульгатор, консервант, а також коригуючі і красячі агенти.

Фармацевтичні композиції можуть перебувати у формі стерильної ін'єкційної водної або масляної суспензії. Препарат цієї суспензії можна готувати відповідно до відомого в даній області техніки, використовуючи ті придатні диспергуючі або зволожуючі агенти й суспендуєчі агенти, які могли бути згадані вище. Стерильний ін'єкційний препарат може також являти собою стерильний ін'єкційний розчин або суспензію в нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, у вигляді розчину в 1,3-бутандіолі. Серед прийнятних наповнювачів і розчинників, які можна використати, перебуває вода, розчин Рінгера й ізотонічний розчин хлориду натрію. Крім того, стерильні фіксовані масла загальноприйнятно використовують як розчинник або суспендуєче середовище. Для цієї мети можна використати будь-яке м'яке фіксоване масло, що включає синтетичні моно- або дигліцериди. Крім того, жирні кислоти, такі як олеїнова кислота, знаходять застосування при виготовленні ін'єкційних препаратів.

Сполуки загальної формули I можна також вводити у формі суппозиторіїв, наприклад, для ректального введення лікарського засобу. Ці ком-

позиції можна готувати шляхом змішування лікарського засобу з підходящим не дратівним ексципієнтом, що є твердим при звичайних температурах, але рідким при ректальній температурі, і, отже, буде плавитися в прямій кишці з вивільненням лікарського засобу. Такі речовини включають масло какао й поліетиленгліколи.

Сполуки загальної формули I можна вводити парентерально в стерильному середовищі. Лікарський засіб, залежно від використовуваної концентрації й носія, може бути або суспендований, або розчинений в носії. Переважно ад'юванти, такі як місцеві анестетики, консерванти й буферні агенти можуть бути розчинені в носії.

Для розладів ока або інших зовнішніх тканин, наприклад, порожнини рота й шкіри, препарати переважно застосовують у вигляді місцевого гелю, розчину, що розпилюється, мазі або крему, або у вигляді супозиторія, що містить активні інгредієнти в сумарній кількості, наприклад, від 0,075 до 30% мас/мас, переважно від 0,2 до 20% мас/мас і найбільше переважно від 0,4 до 15% мас/мас. При виготовленні препарату у вигляді мазі активні інгредієнти можна застосовувати або з парафінової, або мазевої основи, що зміли з водою.

Альтернативно препарати активних інгредієнтів можна виготовляти у вигляді крему із кремовою основою - масло у воді. Якщо бажано, водна фаза кремової основи може включати, наприклад, щонайменше 30% мас/мас багатоатомного спирту, такого як пропіленгліколь, бутан-1,3-діол, манніт, сорбіт, гліцерин, поліетиленгліколь й їхню суміш. Місцевий препарат може бажано включати сполуки, що підсилюють всмоктування або проникнення активного інгредієнта через шкіру або інші області впливу. Приклади таких підсилювачів шкірної проникності включають диметилсульфоксид і родинні аналоги. Сполуки за даним винаходом можна також вводити за допомогою черезшкіряного пристрою. Переважно місцеve введення будуть здійснювати, використовуючи пластр, або типу резервуара й пористої мембрани, або ряду твердих матриксів. У кожному разі активний інгредієнт доставляється безупинно з резервуара або мікрокапсул через клеючу мембрану, що є проникною для активного інгредієнта, що перебуває в контакті зі шкірою або слизистою оболонкою реципієнта. Якщо активний агент всмоктується через шкіру, реципієнтові вводиться регульований і визначений потік активного агента. У випадку мікрокапсул інкапсулюючий агент може також функціонувати як мембрана. Черезшкіряний пластр може включати сполуки в підходящій системі розчинників із клеючою системою, такою як акрілова емульсія, і поліефірний пластр. Масляну фазу емульсії за даним винаходом можна утворити з відомих інгредієнтів відомим способом. Хоча ця фаза може містити винятково емульгатор, вона може містити суміш щонайменше одного емульгатора з жиром або маслом, або й з жиром, і з маслом. Переважно гідрофільний емульгатор включають разом з ліпофільним емульгатором, що діє як стабілізатор. Переважно також включати як масло, так і жир. Разом емульгатор(и) зі стабілізатором(ами) або без них становлять так званий емульсійний віск, і

цей віск разом з маслом і жиром становить так звану емульгуючу мазеву основу, що утворить масляну дисперсійну фазу препаратів у вигляді крему, емульгатори й стабілізатори емульсій, придатні для використання в препаратах за даним винаходом, включають Твін 60, Span 80, цетостеариловий спирт, миристиловий спирт, гліцерилмоностеарат і лаурилсульфат натрію, серед іншого. Вибір підходящих масел або жирів для препарату базується на досягненні бажаних косметичних властивостей, оскільки розчинність активної сполуки в більшості масел, імовірних для використання в препаратах у вигляді емульсії, дуже низка. Таким чином, крем переважно повинен являти собою нежирний, безбарвний і непродукт, що відмивається, з підходящою консистенцією, щоб уникнути протікання з тубиків або інших контейнерів. Можна використати прямоланцюжкові або розгалужені моно- або двоохосновні алкілові ефіри, такі як діізоадипат, ізоцетилстеарат, пропіленгліколевий диефір жирних кислот какао, ізопропілмиристат, децілолеат, ізопропілпальмітат, бутилстеарат, 2-етилгексилпальмітат або суміш розгалужених ефірів. Їх можна використати окремо або в комбінації залежно від необхідних властивостей. Альтернативно можна використати ліпіди з високою крапкою плавлення, такі як білий м'який вазелін і/або рідкий вазелін, або інші мінеральні масла.

Препарати, придатні для місцевого введення в око, також включають очні краплі, де активні інгредієнти розчинені або суспендовані в підходящому носії, зокрема, у водному розчиннику для активних інгредієнтів. Протизапальні активні інгредієнти переважно присутні в таких препаратах у концентрації від 0,5 до 20%, переважно від 0,5 до 10% й, зокрема, приблизно 1,5% мас/мас. Для терапевтичних цілей активні сполуки даної комбінації за винаходом звичайно поєднують із одним або більш ніж одним ад'ювантом, придатним для зазначеного шляху введення. Якщо їх уводять перорально, сполуки можна змішувати з лактозою, сахарозою, крохмальним порошком, целюлозними ефірами алканових кислот, целюлозними алкілефірами, тальком, стеариновою кислотою, стеаратом магнію, оксидом магнію, солями натрію й калію фосфорної й сарнової кислот, желатином, арабійською камеддю, альгінатом натрію, полівінілпірролідом і/або полівініловим спиртом, а потім пресують у таблетки або інкапсулюють для зручного введення. Такі капсули або таблетки можуть містити препарат регульованого вивільнення, що може бути представлений у вигляді дисперсії активної сполуки в гідроксипропілметилцеллюлозі. Препарати для парентерального введення можуть перебувати у формі водних або неводних ізотонічних стерильних ін'єкційних розчинів або суспензій. Ці розчини й суспензії можна готувати зі стерильних порошоків або гранул, що мають один або більш ніж один з носіїв або розріджувачів, згаданих для використання в препаратах для перорального введення. Сполуки можна розчиняти у воді, поліетиленгліколі, пропіленгліколі, етанолі, кукурудзяній олії, бавовняній олії, арахісовій олії, кунжутній олії і, бензиловому спирті, хлориді натрію і/або

різних буферах. Інші ад'юванти й режими введення добре й широко відомі в області фармацевтики.

Рівні дозування порядку від приблизно 0,1мг до приблизно 140мг на кілограм маси тіла в добу корисні при лікуванні вищевказаних станів (від приблизно 0,5мг до приблизно 7м на пацієнта на добу). Кількість активного інгредієнта, яку можна поєднувати з носіями-речовинами-носіями для одержання єдиної лікарської форми, буде варіювати залежно від хазяїна, що підлягає лікуванню, і конкретного режиму введення. Стандартні лікарські форми будуть звичайно містити між приблизно 1мг і приблизно 500мг активного інгредієнта. Дозову дозу можна вводити в кількості від однієї до чотирьох доз на добу. У випадку сполук за даним винаходом на уражену область від двох до чотирьох разів на добу.

Повинне бути зрозуміло, однак, що конкретний рівень дози для будь-якого конкретного пацієнта буде залежати від ряду факторів, включаючи активність конкретної застосовуваної сполуки, вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать, режим харчування, час введення, шлях введення й швидкість виділення, концентрацію лікарського засобу й вага конкретного захворювання, що проходить терапію.

Для введення тварині, яка не представляє собою людини, композицію можна також додавати в корм для тварин або питну воду. Може бути зручним готувати композиції корму для тварин і питної води так, щоб тварина приймала терапевтично ефективну кількість композиції паралельно з його харчуванням. Може бути також зручно представляти композицію у вигляді премікса для додавання в корми або питну воду. Переважні тварини, що не представляють собою людини, можуть бути свійськими тваринами.

Сполуки за даним винаходом можна вводити окремо або в комбінації щонайменше з одним додатковим терапевтичним агентом або терапією, наприклад, променевою терапією, пацієнтові, що потребує такого лікування. Додатковий терапевтичний агент або терапію можна застосовувати одночасно, окремо або послідовно стосовно введення сполуки за винаходом. Такі додаткові терапевтичні агенти включають, але не обмежені, протипракові агенти, протизапальні агенти тощо.

Сполуки за даним винаходом можуть бути отримані шляхом використання відомих хімічних реакцій і методик. Репрезентативні способи для синтезу сполук за винаходом представлені нижче. Повинно бути зрозуміло, що природа замісників, необхідних для бажаної цільової сполуки, часто визначає кращий спосіб синтезу. Всі змінні групи цих способів є такими, як описано в загальному описі, якщо вони конкретно не визначені нижче.

Способи одержання Загальна методика

Репрезентативні синтетичні методики для одержання сполук за винаходом зображені нижче на приведених далі схемах. Якщо не зазначено інше, X_1 , X_2 , X_3 , n , R_5 , R_6 , R_7 , R_c , R_{22} , R_{11} й Y мають значення, визначені у зв'язку з формулою I. Значення R є таким, як викладено вище у зв'язку з формулою XVII.

Схема 1

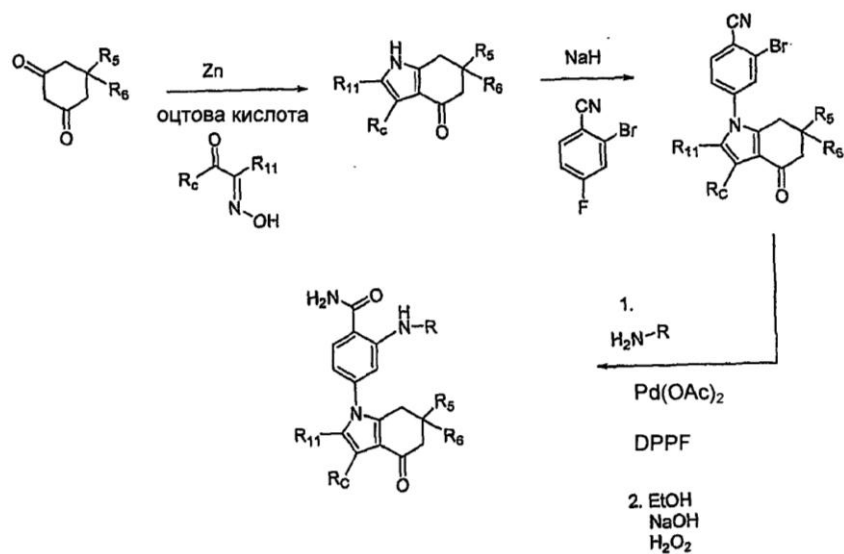


Схема 2

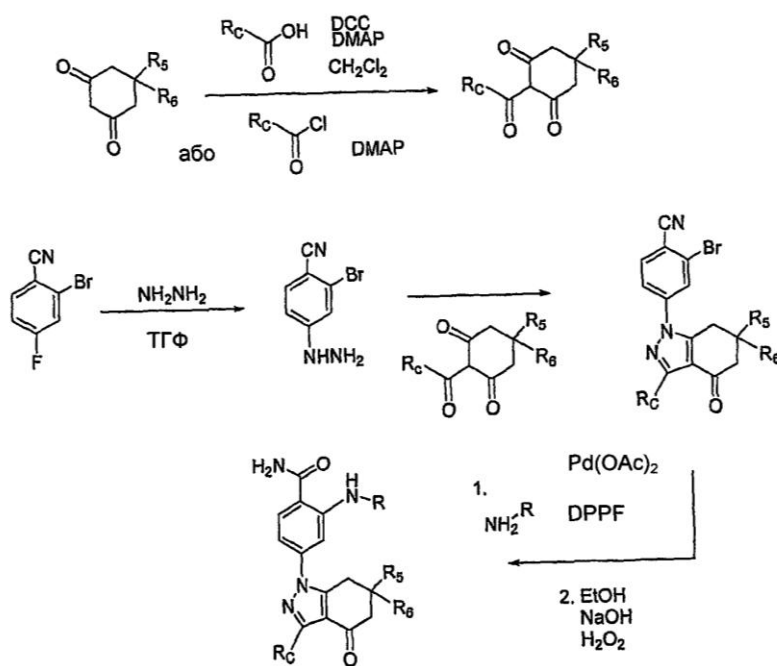


Схема 3

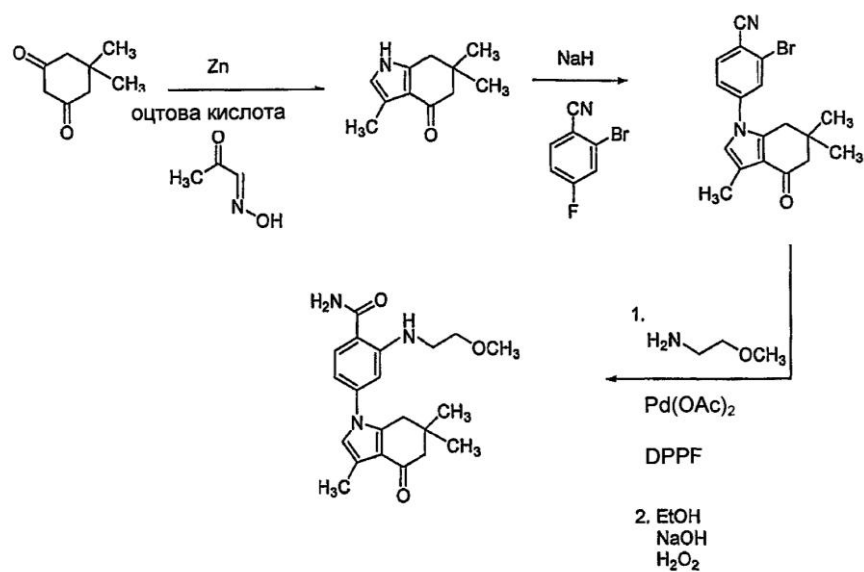


Схема 4

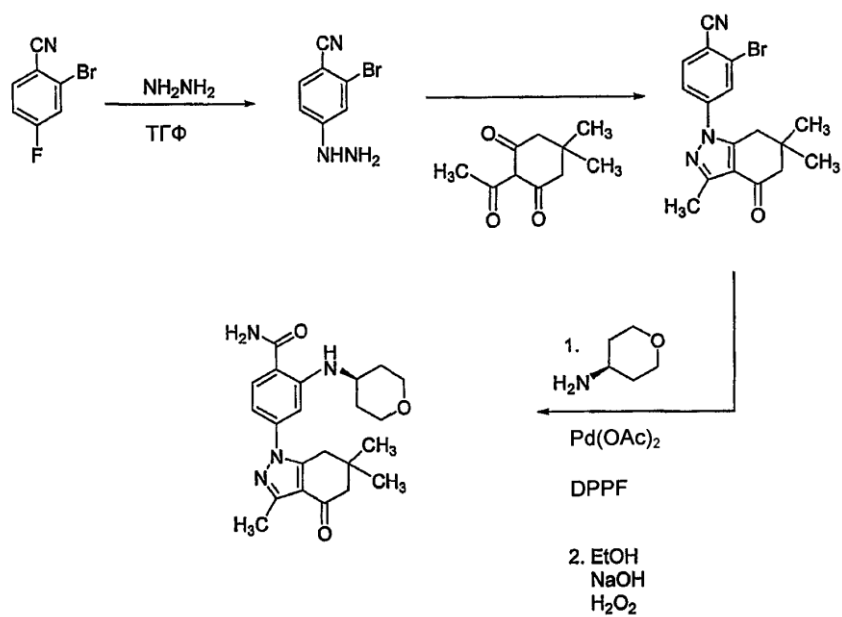


Схема 5

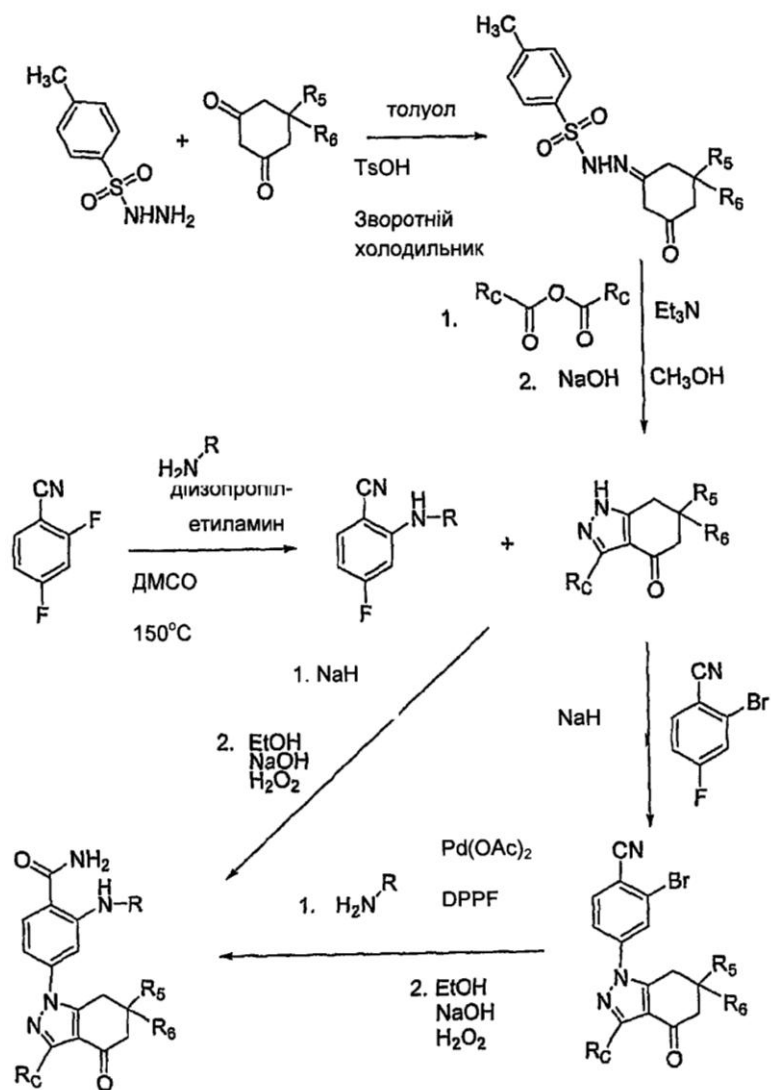


Схема 6

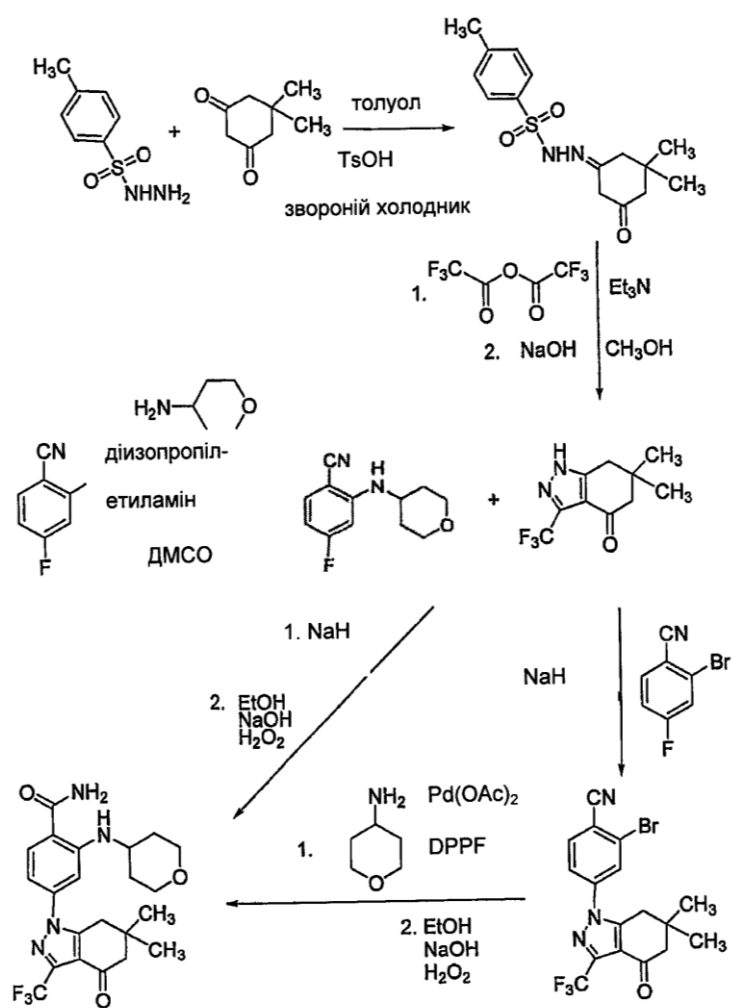


Схема 7

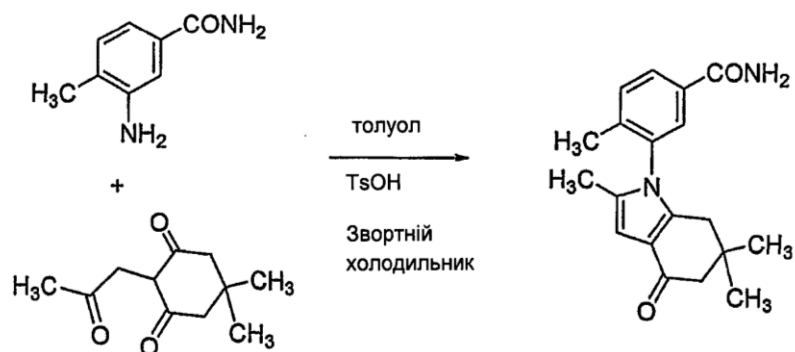


Схема 8

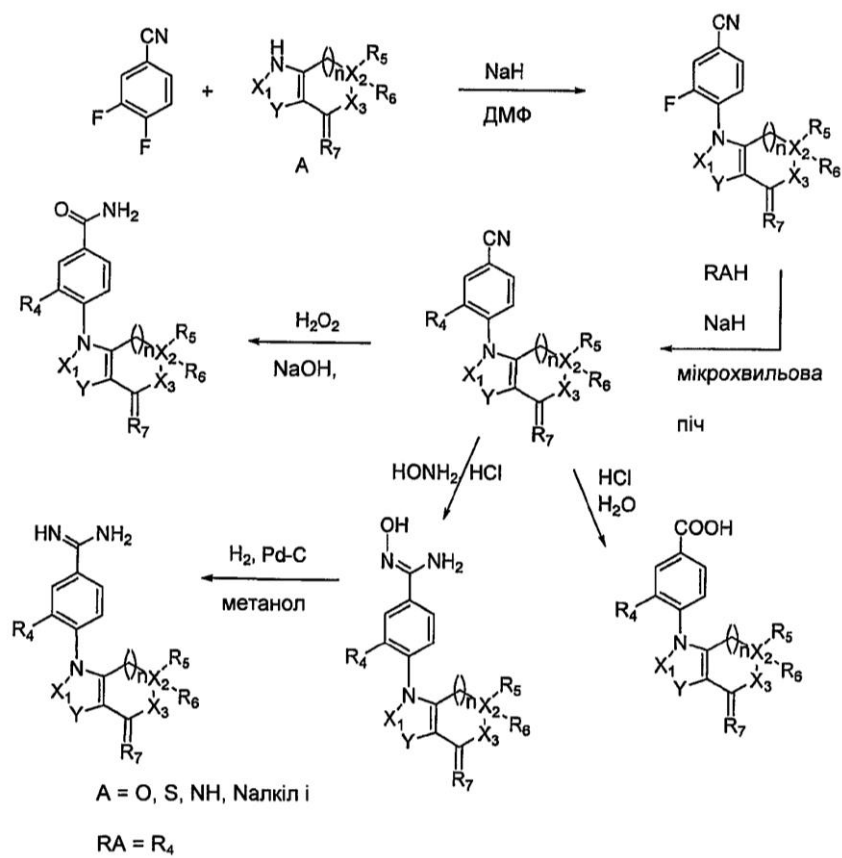
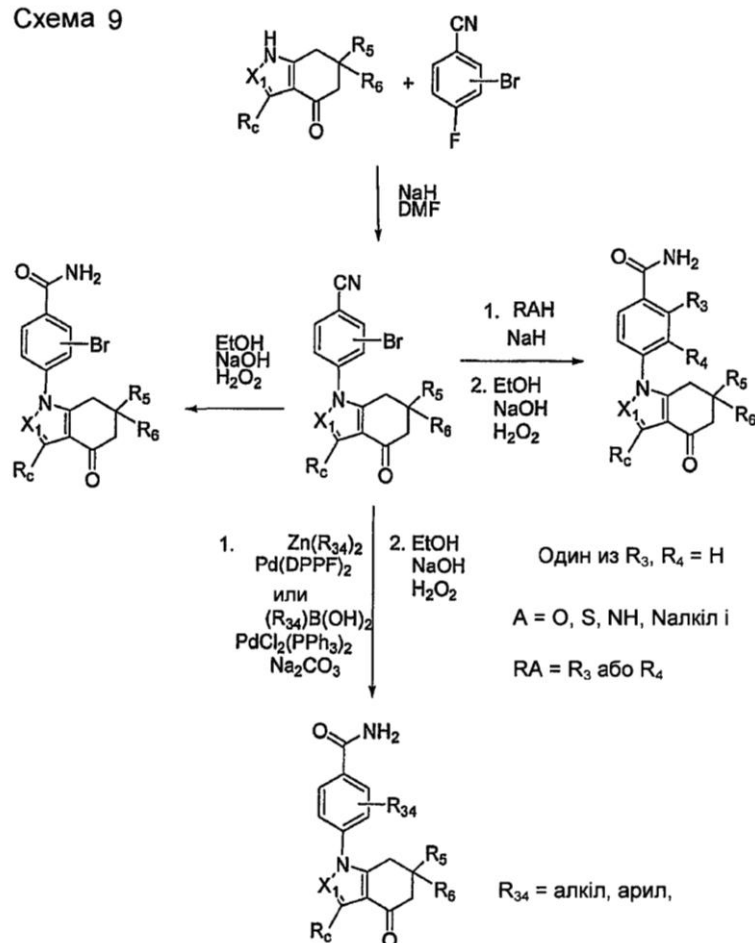


Схема 9

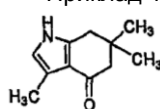


Фахівцям у даній області техніки буде зрозуміло, що вихідні речовини й умови реакцій можна варіювати, послідовність реакцій змінювати й використовувати додаткові стадії для одержання сполук, охоплених даним винаходом, як продемонстровано наведеними нижче прикладами. У деяких випадках захист деяких реактивних функціональних груп може бути необхідна для досягнення деяких з наведених нижче перетворень. У цілому необхідність у таких захисних групах, а також умови, необхідні для приєднання й видалення таких груп, будуть очевидні фахівцям в області органічного синтезу. Описи всіх статей і посилань, згаданих у даній заявці, включаючи патенти, включені тут шляхом посилань в повному обсязі.

Приклади

Одержання сполук за винаходом проілюстровано далі наведеними нижче прикладами, які не слід втлумачувати як обмежуючі винахід у його обсязі й суті конкретними методиками і сполуками, описаними в них. У всіх випадках, якщо не зазначено інше, колончатую хроматографію проводили, використовуючи силікагель в якості твердої фази.

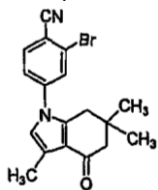
Приклад 1



3,6,6-триметил-1,5,6,7-тетрагідро-індол-4-он
(Сполука 1)

До розчину антипіровиноградного альдегід-1-оксима (10г, 1екв.) і 5,5-диметил-1,3-циклогександіона (16,1г, 1екв.) в $\text{HOAc-H}_2\text{O}$ (7:3, 200мл) поступово додавали порошок цинку (14,95г, 2екв.) при охолодженні за допомогою водяної бані при кімнатній температурі. Потім цю суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ночі, концентрували до сухості, розподіляли між розсолем (300мл) і дихлорметаном (300мл). Доводили рН приблизно до 6 насиченим водним NaHCO_3 , потім суміш екстрагували в дихлорметаном (3×200мл). Органічні шари об'єднували, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи 5% етилацетатом у дихлорметані. Об'єднані органічні фракції концентрували, розтирали в ефір-гексані (2:1) протягом 1 години, потім фільтрували, промивали гексаном з одержанням чистої сполуки, зазначеної в заголовку (9г, вихід 45%), у вигляді твердої речовини. LCMS m/z : $(M+H)=178,1$.

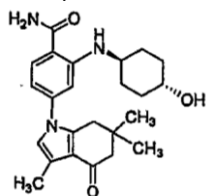
Приклад 2



2-бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензонітрил (Сполука 2)

Сполука, зазначена в заголовку Приклада 1 (9,8г, 55,3ммоль) і 2-бром-4-фторбензонітрил (13,27г, 66,4ммоль) розчиняли в безводному диметилформаміді (ДМФ, 300мл). До цього розчину додавали гідрид натрію (95%, 2,79г, 111ммоль), і реакційну суміш перемішували при 55°C протягом 1 години. Реакційну суміш прохолоджували до кімнатної температури й додавали воду. Рудувату тверду речовину, що випала в осад, фільтрували, промивали водою і ефіром, а потім висушували у вакуумі (16,5г, 84%). LCMS m/z: (M+H)=358,1.

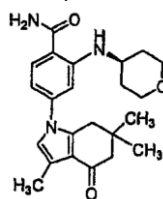
Приклад 3



2-(транс-4-Гідрокси-циклогексиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (Сполука 3)

У посудину для мікрохвильової печі "Personal Chemistry" завантажували сполуку, зазначену в заголовку Приклада 2 [2-бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензонітрил (1,072г, 3,0ммоль)], транс-4-аміноциклогексанол (1,382г, 12,0ммоль), ацетат палладія (II) (33,7мг, 5 молярних %), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен (DPPF) (166,3мг, 10 молярних %) і трет-бутоксид натрію (576,7мг, 6,0ммоль). До цієї суміші додавали толуол (20мл), і реакційну суміш нагрівали мікрохвильовим випромінюванням до 115°C протягом 15хв. Після того, як реакційну посудину остидили, утворену суспензію фільтрували, і фільтрат випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією. Проміжний продукт піддавали гідролізу шляхом розчинення в 25% диметилсульфоксиді/етанолі, додаючи 0,5мл 1н. гідроксида натрію й 0,5мл 30% водного перекису водню з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після оцінки завершення реакції на основі ТСХ суміш ДМСО/етанол розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (3×). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем (2×), висушували над Na₂SO₄ і випарювали. Сполуки очищали колончатою хроматографією, елюючи EtOAc-MeOH, з одержанням 575мг (вихід 47%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого порошку. LCMS m/z: (M+H)=410,3.

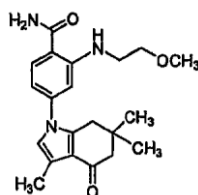
Приклад 4



2-(Тетрагідро-піран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (Сполука 4)

У посудину для мікрохвильової печі "Personal Chemistry" завантажували сполуку, зазначена в заголовку Приклада 2 (2,858г, 8,0ммоль), 4-амінотетрагідропіран (3,236г, 32,0ммоль), ацетат палладія (II) (89,8мг, 5 молярних %), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен (443,6мг, 10 молярних %) і трет-бутоксид натрію (1,538г, 16,0ммоль). Ці реагенти суспендували в толуолі (40мл) і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням до температури 115°C протягом п'ятнадцяти хвилин. Після того, як реакційну посудину остидили, суспензію фільтрували, і фільтрат концентрували. Після очищення сирого проміжного нітрилу флеш-хроматографією цей нітрил розчиняли в 25% диметилсульфоксиді/етанолі і додавали 2мл 1н. гідроксида натрію і 2мл 30% водного перекису водню, після чого перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім суміш ДМСО/етанол розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3×). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем (2×), висушували над Na₂SO₄ і випарювали. Залишок очищали колончатою хроматографією (EtOAc/MeOH) з одержанням 1,132м (36%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білого порошку. LCMS m/z: (M+H)=396,7.

Приклад 5

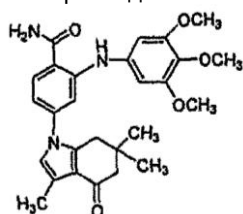


2-(2-метокси-етиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (Сполука 5)

У посудину для мікрохвильової печі "Personal Chemistry" завантажували сполуку, зазначену в заголовку Приклада 2 (107,1мг, 0,3ммоль), 2-метоксиетиламін (91,3мг, 1,2ммоль), ацетат палладія (II) (3,4мг, 5 молярних %), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен (16,6мг, 10 молярних %) і трет-бутоксид натрію (57,7мг, 0,6ммоль). Реагенти суспендували в толуолі (2мл) і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням до температури 115°C протягом п'ятнадцяти хвилин. Після того, як реакційну посудину остидили, суспензію фільтрували, і фільтрат випарювали. Після очищення сирого проміжного нітрилу флеш-хроматографією проводили гідроліз шляхом розчинення залишку в 25% диметилсульфоксиді/етанолі, додавання 5 крапель 1н. гідроксида натрію й 5 крапель 30% перекису водню з наступним перемішуванням при

кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім суміш ДМСО/етанол розбавляли водою й екстрагували CH_2Cl_2 (3×). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем (2×), висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Сполуки очищали колончатою хроматографією (гексан/ EtOAc) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (94,4мг, вихід 85%), у вигляді білуватого порошку. LCMS m/z: (M+H) 370,2.

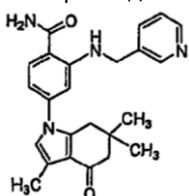
Приклад 6



2-(3,4,5-триметокси-феніламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (Сполука 6)

У посудину для мікрохвильової печі "Personal Chemistry" завантажували сполуку, зазначену в заголовку Приклада 2 (107,1мг, 0,3ммоль), 3,4,5-триметоксисанілін (219,9мг, 1,2ммоль), ацетат палладія (II) (3,4мг, 5 молярних %), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен (16,6мг, 10 молярних %) і трет-бутоксид натрію (57,7мг, 0,6ммоль). Реагенти суспендували в толуолі (2мол) і нагрівали мікрохвильовим випромінюванням до температури 115°C протягом п'ятнадцяти хвилин. Після того, як реакційну посудину охолоджували, суспензію фільтрували, і фільтрат випарювали. Залишок очищали флеш-хроматографією і проводили гідроліз шляхом розчинення залишку в 25% диметилсульфоксиді/етанолі, додавання 5 крапель 1н. гідроксиду натрію й 5 крапель 30% перекису водню з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 3 годин. Потім суміш ДМСО/етанол розбавляли водою й екстрагували в EtOAc (3×). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем (2×), висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Сполуки очищали колончатою хроматографією (гексан/ EtOAc) з одержанням 28,4мг (20%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого порошку. LCMS m/z: (M+H) 478,3.

Приклад 7

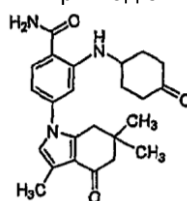


2-[(Піридин-3-ілметил)-аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (Сполука 7)

У посудину для мікрохвильової печі "Personal Chemistry" завантажували сполуку, зазначену в заголовку Приклада 2 (107,1мг, 0,3ммоль), 3-(амінометил)піридин (129,8мг, 1,2ммоль), ацетат палладія (II) (3,4мг, 5 молярних %), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен (16,6мг, 10 молярних %) і трет-бутоксид натрію (57,7мг, 0,6ммоль). Реагенти суспендували в толуолі (2мл) і нагрівали

мікрохвильовим випромінюванням до температури 125°C протягом п'ятнадцяти хвилин. Сирий проміжний нітрil очищали флеш-хроматографією (гексан/ EtOAc). Гідроліз проводили шляхом розчинення залишку в 25% диметилсульфоксиді/етанолі, додаванням 4 крапель 1н. гідроксиду натрію й 4 крапель 30% водного перекису водню й перемішуванням при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім суміш ДМСО/етанол розбавляли водою й екстрагували в EtOAc (3×). Об'єднані органічні речовини промивали розсолем (2×), висушували над Na_2SO_4 і концентрували. Сполуки очищали колончатою хроматографією (гексан/ EtOAc) з одержанням 50мг (41%) сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтого порошку. LCMS m/z: (M+H) 403.

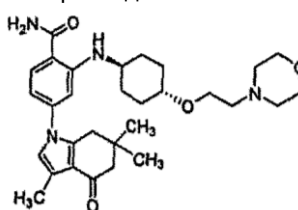
Приклад 8



2-(4-оксо-циклогексиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (Сполука 8)

Сполуку, зазначену в заголовку Приклада 3 [2-(4-Гідрокси-циклогексиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід] (150мг, 0,366ммоль) і періодинан Десса-Мартіна (0,366ммоль) розчиняли в безводному CH_2Cl_2 і перемішували при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційну суміш концентрували й сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді білої твердої речовини (36,2мг, вихід 24%) після очищення колончатою хроматографією, елюючи EtOAc - MeOH . LCMS m/z: (M+H)=408,3.

Приклад 9

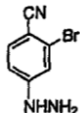


2-[транс-4-(2-Морфолін-4-іл-етокси)-циклогексиламіно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (Сполука 9)

У мікрохвильову реакційну посудину завантажували сполуку, зазначену в заголовку Приклада 3 [2-(транс-4-Гідрокси-циклогексиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід] (100мг, 0,244ммоль), 4-(2-хлоретил)морфоліна гідрохлорид (45,4мг, 0,244ммоль), гідрид натрію (17,3мг, 0,732ммоль) і каталітична кількість йодиду калію. Після суспендування в ДМФ реакційну суміш нагрівали до 180°C у мікрохвильовій печі "Personal Chemistry" протягом восьми хвилин. Потім розчин розбавляли водою й екстрагували в EtOAc (2×). Органічні шари екстрагували 2н. HCl (2×). Водні екстракти підліжнювали водним гідроксидом натрію й екстрагували EtOAc (3×). Об'єднані органічні речовини

висушували над Na_2SO_4 , концентрували й очищали колончатою хроматографією (EtOAc/MeOH) з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білої твердої речовини. LCMS m/z : $(M+H)$ 523,9.

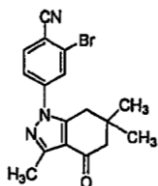
Приклад 10



3-бром-4-ціанофенілгідразин (Сполуки 10)

У чистій сухій 250-мл круглодонній колбі 2-бром-4-фторбензонітрил (25,34г) розчиняли в тетрагідрофурані (50мл) в атмосфері N_2 . До цього розчину повільно додавали безводний гідразин (50мл). Кольори розчину змінювались з жовтого на червоно-жовтогарячий. Реакційній суміші давали перемішуватися при кімнатній температурі протягом 16 годин. Жовто-біла кристалічна тверда речовина випала в осад з розчину. Потім суміш розбавляли ТГФ (50мл) для розчинення твердих речовин. Потім органічний шар промивали насиченим розчином бікарбонату натрію доти, доки рН органічного шару не став дорівнювати приблизно 8,5. Органічний шар відокремлювали, і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням білої твердої речовини. Ця речовину поміщали в скляну лійку із фриттою і промивали 1,5л води, а потім діетиловим ефіром (приблизно 200мл). Потім ефірне промивання поєднували з білою твердою речовиною й висушували при зниженому тиску. Сполуку, зазначену в заголовку, виділяли у вигляді пухкої білої або білуватої твердої речовини (23,43г, вихід 87,2%). LCMS m/z : обчислено=212,05; спостерігали=252,98 ($M+H$ +ацетонітрил).

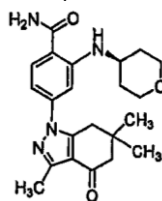
Приклад 11



2-бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-бензонітрил (Сполука 11)

У чистому сухому 20мл реакційній посудині для мікрохвильової печі сполуку, зазначену в заголовку Приклада 10 (2,49г), поєднували з 2-ацетил-5,5-диметил-1,3-циклогександіоном (2,14г). Вміст флакона розчиняли в етанолі-оцтової кислоти (12мл, 3:1). Флакон герметично закривали й струшували на вортексі. Потім флакон поміщали в мікрохвильовий реактор і нагрівали до 150°C протягом 15хв. Потім флакон прохолоджували й поміщали в холодильник на 1 годину. Потім охолоджений розчин розбавляли водою (8мл) і наливали на скляну лійку із фриттою. Жовтогарячу тверду речовину промивали H_2O (100мл), а потім етанолом (25мл). Потім тверду речовину висушували при зниженому тиску. Сполуку, зазначену в заголовку, одержали у вигляді світло-жовтогарячої кристалічної твердої речовини (3,7463г, вихід 88,85%). LCMS m/z : $M+H=358,1$.

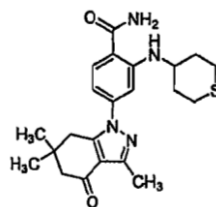
Приклад 12



2-(Тетрагідро-піран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-бензамід (Сполука 12)

Сполуку, зазначену в заголовку Приклада 11 (100мг, 0,28ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3,2мг, 5 молярних %), DPPF (15,5мг, 10 молярних %) і NaO^tBu (54мг, 0,56ммоль) додавали в 2мл мікрохвильову посудину. Додавали толуол (0,5мл) і 4-амінотетрагідропіран (56мкл, 0,56ммоль), і флакон відкачували й повторно заповнювали N_2 . Реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 15хв. (мікрохвильова піч). Реакційну суміш фільтрували, і тверді речовини промивали метиленхлоридом. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи гексанами й етилацетатом. Продукт виділяли у вигляді білуватої твердої речовини (88мг, 83%), LCMS m/z : $(M+H)=379,3$. Етанол (0,8мл), ДМСО (0,2мл), NaOH (5н., 93мкл, 2 молярних екв.) і H_2O_2 (0,1мл, 30% розчин в H_2O) додавали до піразолу (88мг, 0,23ммоль) в 2мл мікрохвильовій посудині. Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 10хв. Продукт виділяли шляхом промивання H_2O й етилацетатом. Розчинник видаляли у вакуумі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді жовтої твердої речовини (88мг, 100%), LCMS m/z : $(M+H)=397,3$.

Приклад 13



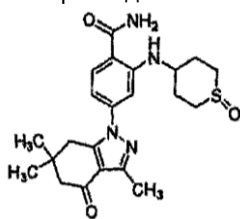
2-(Тетрагідротіопіран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-бензамід (Сполука 13)

Тетрагідро-тіопіран-4-он (10,0г, 86,0ммоль) і NH_4OAc (60г, 10 молярних екв.) розчиняли в 200мл $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (1:1). До цієї суміші додавали NaCNBH_3 (10,8г, 172,0ммоль), і реакційній суміші давали перемішатися при кімнатній температурі протягом ночі. Метанол видаляли у вакуумі, і продукт екстрагували з водного шару етилацетатом ($3 \times 100\text{мл}$) і промивали розсолем. Органічний шар промивали 10% водним HCl (150мл), а потім його підлужнювали 10% розчином NaOH (до рН11). Потім цей основний розчин промивали етилацетатом і висушували над MgSO_4 з одержанням 4-амінотетрагідротіопірана, що використовували без подальшого очищення, LCMS m/z : $(M+H)^+=118,2$. Сполуки 11 (1,4г, 3,9ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (44,7мг, 5 молярних %), DPPF (229мг, 10 молярних %) і NaO^tBu (790мг, 7,8ммоль) додавали в 20мл мікрохвильовий флакон. Додавали толуол (12мл) і 4-амінотетрагідротіопіран (550мг, 1,2 молярних екв.),

і флакон відкачували і повторно заповнювали N_2 . Реакційну суміш нагрівали при $130^\circ C$ протягом 20хв. (мікрохвильова піч). Реакційну суміш фільтрували, і тверді речовини промивали CH_2Cl_2 . Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи гексанами і етилацетатом. Продукт, 2-(тетрагідро-тіопіран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітріл, виділяли у вигляді білуватої твердої речовини (350мг), LCMS m/z $(M+H)^+ = 395,3$.

Попередній продукт (830мг, 2,1ммоль) розчиняли в етанолі (12мл) і ДМСО (3мл), у який додавали NaOH (5н., 841мкл, 2 молярних екв.). Реакційну суміш нагрівали при $70^\circ C$ протягом ночі. Цю реакційну суміш промивали H_2O й EtOAc. Продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи гексанами і етилацетатом. Сполуку, зазначену в заголовку, одержали у вигляді білуватої твердої речовини (490мг), LCMS m/z $(M+H)^+ = 413,2$.

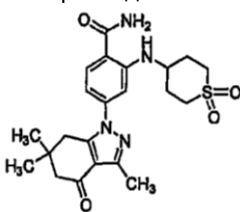
Приклад 14



2-(1-оксо-гексагідро-1-тетрагідротіопіран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-бензамід (Сполука 14)

2-(Тетрагідротіопіран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-бензамід розчиняли в етанолі, до якого додавали H_2O_2 (трохи крапель 30% розчину в H_2O). Даній реакційній суміші давали перемішатися при кт протягом 30хв. Продукт виділяли шляхом екстракції EtOAc й H_2O . Сполуку, зазначену в заголовку, одержували у вигляді білуватої твердої речовини (20мг), LCMS m/z $(M+H)^+ = 429,2$.

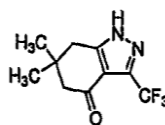
Приклад 15



2-(1,1-діоксо-тетрагідро-1-тетрагідротіопіран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-бензамід (Сполука 15)

2-(Тетрагідротіопіран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндазол-1-іл)-бензамід (25мг, 0,063ммоль) розчиняли в суміші етанолу (1мл) і ДМСО (0,25мл), у яку додавали NaOH (5н., 25мкл, 2 молярних екв.) і H_2O_2 (надлишок, 30% розчин в H_2O). Цю реакційну суміш нагрівали при $70^\circ C$ протягом ночі. Цю реакційну суміш промивали H_2O й EtOAc. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи дихлорметаном і метанолом. Сполуку, зазначену в заголовку, одержали у вигляді білуватої твердої речовини (20мг), LCMS m/z $(M+H)^+ = 445,2$.

Приклад 16



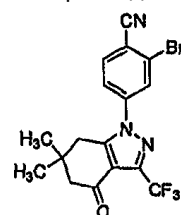
6,6-диметил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-4-он (Сполука 16)

Суміш 5,5-диметил-1,3-циклогександіона (7,0г, 9,9ммоль, 1,0екв.), пара-толуолсульфонілгідратида (9,3г, 49,9ммоль, 1,0екв.) і пара-толуолсульфонові кислоти (100мг, 0,53ммоль, 0,01екв.) в 300мл толуолу нагрівали із зворотнім холодильником. Через 30 хвилин реакційну суміш прохолоджували, і в реакційну суміш додавали 50мл толуолу. Реакційну суміш повертали до нагрівання із зворотнім холодильником. Через 1 годину реакційну суміш прохолоджували до температури навколишнього середовища. Тверді речовини збирали фільтруванням, промивали три рази ефіром і висушували у вакуумі з одержанням 3,3-диметил-5-(пара-толуолсульфонілгідразоно)-циклогексанона

(14,26м, 93%) у вигляді ясно-жовтої твердої речовини: LC/MS (m/z) $[M+H]^+ = 309,1$.

До розчину/суспензії 3,3-диметил-5-(пара-толуолсульфонілгідразоно)-циклогексанона (4,0г, 12,97ммоль, 1,0екв.) в 72мл тетрагідрофурану й 24мл триетиламіна додавали трифтороцтовий ангідрид (1,8мл, 12,97ммоль, 1,0екв.). Цю темно-червону реакційну суміш нагрівали при $55^\circ C$. Через 15хв. реакційна суміш стала гомогенною. Після 2год. реакційну суміш прохолоджували до температури навколишнього середовища. Додавали метанол (16мл) і 1:1 розчин вода-1 М водний гідроксид натрію (16мл). Після перемішування протягом 3год. реакційну суміш розбавляли 50мл насиченого водного хлориду амонію й екстрагували етилацетатом (3×50мл). Об'єднані органічні шари промивали розсолем, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок фільтрували через пробку силікагелю, елюючи етилацетатом. Фільтрат концентрували у вакуумі, і залишок обробляли ефіром. Тверді речовини збирали фільтруванням і промивали ефіром. Фільтрат концентрували у вакуумі, і отриманий у результаті залишок обробляли ефіром. Тверді речовини збирали фільтруванням, промивали ефіром і поєднували з вихідними твердими речовинами з одержанням 6,6-диметил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-4-она (1,24м, 41%) у вигляді червоно-жовтогарячої твердої речовини: LC/MS (m/z): $[M+H]^+ = 233,1$.

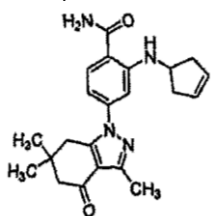
Приклад 17



2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітріл (Сполука 17)

Гідрид натрію (168мг, 7,02ммоль, 1,0екв.) додавали до розчину 6,6-диметил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-4-она (1,63г, 7,02ммоль, 1,0екв.) в 35мл безводного диметилсульфоксиду. Через 15хв. додавали 2-бром-4-фторбензонітрил (2,25г, 11,23ммоль, 1,6екв.) у вигляді твердої речовини. Цю реакційну суміш нагрівали при 45°C. Через 23год. реакційну суміш прохолоджували до температури навколишнього середовища і гасили 10мол насиченого водного хлориду амонію. Суміш розбавляли водою й екстрагували етилацетатом (4×). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали на Biotage (Si₂, гексани-етилацетат) з одержанням 2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрила (1,83г, 63%) у вигляді білуватого порошку, LC/MS: (M+H)⁺=412,0.

Приклад 18

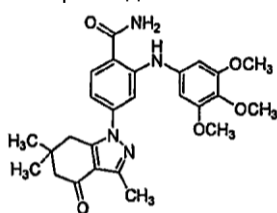


2-(Циклопент-3-еніламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 18)

1-(2-бром-4-ціанофен-4-іл)-3,6,6-триметилтетрагідроіндазол-4-он (2,0г, 5,6ммоль), Pd(OAc)₂ (64мг, 5 молярних %), DPPF (328мг, 10 молярних %) і NaO^tBu (1,13мг, 11,2ммоль) додавали в 20мол мікрохвильову посудину. Додавали толуол (15мл) і 1-аміно-3-циклопентен (11,2ммоль), і флакон відкачували і повторно заповнювали N₂. Цю реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 15 хвилин. Реакційну суміш фільтрували, і тверді речовини промивали CH₂Cl₂. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи гексанами і етилацетатом. Продукт одержували у вигляді білуваті твердої речовини (1,35г), LCMS m/z (M+H)⁺=361,2.

Попередній продукт (2,71г, 7,5ммоль) розчиняли в етанолі (20мл) і ДМСО (5мл) і додавали NaOH (5н., 2,51мл, 2 молярних екв.) і H₂O₂ (3,0мл, 30% розчин в H₂O). Цю реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш промивали H₂O й екстрагували EtOAc. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи гексанами й етилацетатом. Сполуку, зазначену в заголовку, одержували у вигляді білуваті твердої речовини (490мг), LCMS m/z: (M+H)⁺=379,2

Приклад 19

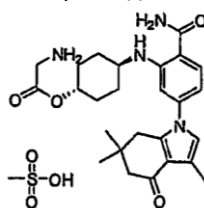


4-(6,6-диметил-4-оксо-3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(3,4,5-триметоксіаніліно)-бензамід (Сполуки 19)

трет-Бутоксид натрію (269мг, 2,80ммоль, 2,0екв.) додавали до перемішаного розчину/суспензії 2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрилу (500мг, 1,40ммоль, 1,0екв.), 3,4,5-триметоксіаніліна (513мг, 2,80ммоль, 2,0екв.), ацетату палладія (II) (16мг, 0,07ммоль, 0,05екв.) і 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцена (78мг, 0,14ммоль, 0,10екв.) в 3,75мл толуоли. Реакційну посудину закривали кришкою, і реакційну суміш нагрівали 20 хвилин при 120°C при мікрохвильовому випромінюванні. Індивідуальні реакційні суміші розбавляли етилацетатом, поєднували й розподіляли водою. Шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали на Biotage System (Si₂, гексани-етилацетат) з одержанням 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(3,4,5-триметоксіаніліно)-бензонітрила (1,59г, 82%) у вигляді рудуваті твердої речовини: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 461,9.

До суміші 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(3,4,5-триметоксіаніліно)-бензонітрила (1,56г, 3,39ммоль, 1,0екв.) в 17мол суміші 4:1 етанол-диметилсульфоксид додавали 2мл 1М водного гідроксиду натрію і 2мл 30% перекису водню. Через 3 години реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (3×). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(3,4,5-триметоксіаніліно)-бензаміда (1,61г, 99%) у вигляді рудуваті твердої речовини: LC/MS (m/z): [M+H]⁺ 479,3.

Приклад 20



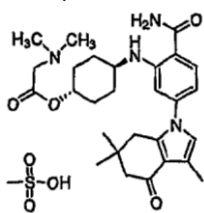
Аміно-оцтової кислоти транс-4-[2-карбамоіл-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-феніламіно]-циклогексиловий ефір; сіль метансульфонової кислоти (Сполука 20)

2-(транс-4-Гідрокси-циклогексиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід (750,0мг, 1,832ммоль), N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцин (641,8мг, 3,664ммоль, 2,0екв.), 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодіміда гідроклорид (702,4мг, 3,664ммоль, 2,0екв.) і каталітична кількість 4-диметиламінопіридина розчиняли в 20мл CH₂Cl₂ і перемішували при кімнатній температурі протягом шістнадцяти годин. Розчинник видаляли у вакуумі,

і залишок очищали колончатою хроматографією (елююючи EtOAc) з одержанням 780,5мг (вихід 75,2%) Вос-захищеної сполуки у вигляді блідо-жовтої піни.

Попередній продукт розчиняли в 15мл CH_2Cl_2 і прохолоджували до 0°C у крижаній лазні. Потім додавали 15мл трифтороцтової кислоти, і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 5 хвилин й 30 хвилин при кімнатній температурі. Трифтороцтову кислоту й CH_2Cl_2 видаляли у вакуумі, і залишок розчиняли у воді. Цей водяний розчин підлучнювали додаванням насиченого водного бікарбонату натрію. Водну суспензію екстрагували EtOAc ($3\times$), і об'єднані органічні речовини промивали водою й висушували над Na_2SO_4 . У результаті видалення розчинника у вакуумі одержали 569,7мг (вихід 66,6% через сполучення й видалення захисту) білуватої піни, що по LC/MS показала чистий продукт (m/z : ($M+H$)=467,3). Потім цю вільну основу перетворювали в сіль мезилат шляхом розчинення в CH_2Cl_2 і додаванням по краплях одного еквівалента метансульфонової кислоти з наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 1 години. У результаті видалення розчинника у вакуумі одержали 680,7мг сполуки, зазначеної в заголовку, у вигляді білуватої порошку.

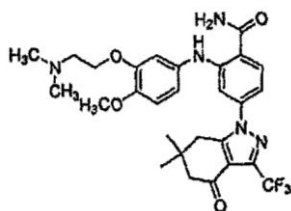
Приклад 21



Диметиламіно-оцтова кислота транс-4-[2-карбамоїл-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-феніламіно]-циклогексилоний ефір; сіль метансульфонової кислоти (Сполука 21)

Використовували методику Приклада 20, заміщаючи диметиламіно-оцтову кислоту N-(трет-бутоксикарбоніл)гліцином, з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку. LCMS m/z : ($M+H$)=495,2.

Приклад 22



2-[3-(2-диметиламіно-етокси)-4-метокси-феніламіно]-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 22)

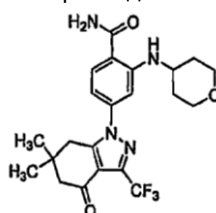
До розчину 2-метокси-5-нітро-фенола (10г), (2-хлор-етил)-диметиламіна гідрохлориду (9,37г) у диметилформамід (150мл) повільно додавали Na (2,98г) в атмосфері N_2 і при кімнатній температурі. Потім цю суміш перемішували при 140°C , нагріваючи в масляній лазні, протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували до сухості, розчиняли в 2М

HCl (200мл) і промивали етилацетатом ($2\times 100\text{мл}$). Водний шар підлучнювали K_2CO_3 , екстрагували дихлорметаном ($3\times 200\text{мл}$) і етилацетатом ($2\times 100\text{мл}$), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували з одержанням [2-(2-метокси-5-нітро-фенокси)-етил]-диметиламіна (9,17г, вихід 65%). LCMS (m/z) $M+H$: 241,1.

Попередній продукт (10,53г) і 10% Pd/C (1г) змішували з EtOH (200мл) і гідрогенізували при 50фунт/кв. дюйм (344,738кпа) протягом ночі. Реакційну суміш фільтрували через пробку целліта, і фільтрувальний кек промивали MeOH. Фільтрат концентрували до сухості з одержанням 3-(2-диметиламіно-етокси)-4-метокси-феніламіна (9,05г, вихід 98%). LCMS (m/z) $M+H$: 211,2.

2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрил (500мг, 1екв.), 3-(2-диметиламіно-етокси)-4-метокси-феніламін (306мг, 1,2екв.), Pd(OAc) $_2$ (14мг), DPPF (66мг) і NaOtBu (214мг, 2екв.) змішували в толуолі (5мл) і нагрівали в мікрохвильовій печі при 140°C протягом 25 хвилин. Потім додавали 10мл EtOH(4)/ H_2O (1), а потім NaOH (700мг, 2екв.) і H_2O_2 (1мл). Цю суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 100°C протягом 15хв., потім концентрували до сухості й очищали флеш-хроматографією, елююючи 20% EtOH у дихлорметані з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку (480мг, вихід у дві стадії 71%). LCMS (m/z): $M+H$ =560,3.

Приклад 23



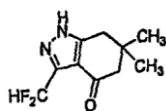
4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензамід (Сполука 23)

4-Амінотетрагідропіран (245мг, 2,42ммоль, 2,0екв.) і трет-бутоксид натрію (233мг, 2,42ммоль, 2,0екв.) додавали до перемішаного розчину/суспензії 2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрилу (500мг, 1,21ммоль, 1,0екв.), ацетату палладія (II) (14мг, 0,06ммоль, 0,05екв.) і DPPF (67мг, 0,12ммоль, 0,10екв.) в 3,75мл толуолі. Реакційну посудину закривали кришкою, і реакційну суміш нагрівали 20 хвилин при 120°C при мікрохвильовому випромінюванні. Реакційну суміш розбавляли водою і етилацетатом і поєднували. Шари розділяли, і водний шар екстрагували з етилацетатом ($3\times$). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували й концентрували у вакуумі. Залишок очищали на Biotage System (Si_2 , гексани-етилацетат) з одержанням 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензонітрила (772мг, 49%) у вигляді рудуватої твердої речовини: LC/MS (m/z): [$M+H$] $^+$ 433,7. У результаті додаткової елюції етилацетатом одержали 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-

трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензамід (713мг, 44%) у вигляді жовтої твердої речовини: LC/MS (m/z): $[M+H]^+$ 451,2.

До розчину/суспензії 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензонітрила (772мг, 1,79ммоль, 1,0екв.) в 10мол 4:1 етанола-диметилсульфоксида додавали 1мол 1М водного гідроксида натрію і 1мол 30% перекису водню. Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом (4×). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з одержанням сполуки, зазначеної в заголовку, 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензаміда (788мг, 98%) у вигляді рудуватої твердої речовини: LC/MS (m/z): $[M+H]^+$ 451,2.

Приклад 24

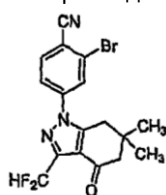


3-дифторметил-6,6-диметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-4-он (Сполука 24)

Суміш 5,5-диметил-циклогексан-1,3-діона (10г), пара-толуолсульфонілгідратида (13,3г), пара-толуолсульфонової кислоти (140мг) у толуолі (450мл) кип'ятили із зворотнім холодильником протягом 0,5год. Потім додавали 100мл толуолу, і суміш кип'ятили із зворотнім холодильником протягом ще 1год. Суміш прохолоджували до кімнатної температури, фільтрували, тверді речовини промивали ефіром (3×200мл) і повністю висушували з одержанням гідразону у вигляді твердої речовини (20,4г, 92,7%). LCMS M+H: 309,1 (MW: 308). Його використовували в наступній стадії без подальшого очищення.

Попередній продукт (8,86г) розчиняли в суміші тетрагідрофурану (100мл) і триетиламіну (30мл), поміщали в атмосферу N_2 і повільно додавали дифтороцтовий ангідрид (5г) при обертанні, потім суміш нагрівали до 55°C протягом ночі. Суміш прохолоджували до кімнатної температури і додавали MeOH (35,5мл), а потім 35,5мл 1:1 суміші H_2O й 1н. NaOH. Цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним NH_4Cl (120мл), екстрагували етилацетатом (4×150мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, очищали колончатою хроматографією, елюючи 1:1 сумішшю етилацетата і гексанів, з одержанням 3-дифторметил-6,6-диметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-4-она (3,12г, 50,6%). LCMS (M+H): 215,1 (MW: 214).

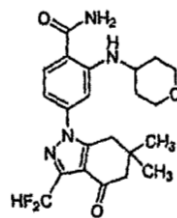
Приклад 25



2-бром-4-(3-дифторметил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрил (Сполука 25)

Na (350мг) додавали до розчину 3-дифторметил-6,6-диметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-4-она (3,12г) у ДМСО (75мл) при кімнатній температурі. Після 20 хвилин перемішування додавали 2-бром-4-фторбензонітрил (4,67г) і перемішували при 45°C протягом ночі. Реакційну суміш розбавляли насиченим водним NH_4Cl (100мл), H_2O (100мл). Суміш екстрагували етилацетатом (4×150мл), висушували над Na_2SO_4 , фільтрували, концентрували, очищали колончатою хроматографією, елюючи 1:2 сумішшю етилацетат/гексани. Концентрат бажаних фракцій готували у вигляді суспензії в ефірі, перемішували протягом 2год., фільтрували, промивали гексаном з одержанням чистого твердого 2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-дифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрила (2,82г, 49,2%). LCMS m/z: (M+H)=395,65, (MW: 394).

Приклад 26

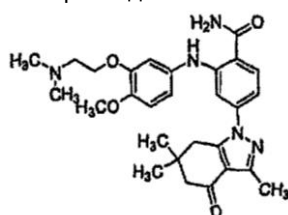


4-(6,6-Диметил-4-оксо-3-дифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензамід (Сполука 26)

Приведену нижче реакцію проводили в масштабі 300 міліграм і в двох повторях в масштабі 500 міліграм: 4-Амінотетрагідропіран (154 міліграм, 1,52ммоль, 2,0екв.) і трет-бутоксид натрію (146 міліграм, 1,52ммоль, 2,0екв.) додавали до перемішаного розчину/суспензії 2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-дифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрилу (300 міліграм, 0,76ммоль, 1,0екв.), ацетату паладію (II) (8,5 міліграм, 0,04ммоль, 0,05екв.), і 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцену (42 міліграм, 0,08ммоль, 0,1екв.) в толуолі (2,25мл). Реакційну судину закривали кришкою, і реакційну суміш нагрівали протягом 20хв. при 120°C при мікрохвильовому випромінюванні. Реакційну суміш розбавляли водою і етилацетатом і об'єднували. Шари розділяли, і водний шар екстрагували етилацетатом (3×). Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали на Biotage System (SiO_2 , гексани-етилацетат) з отриманням 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-дифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензонітрилу (897 міліграм, вихід 65%) у вигляді рудуватої твердої речовини: LC/MS (m/z): $[M+H]^+$ 415,2. В результаті додаткової елюції етилацетатом одержали сполуку, вказану в заголовку, 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-дифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензамід (131 міліграм, 9%) у вигляді жовтої твердої речовини: LC/MS (m/z): $[M+H]^+$ 433,3.

До розчину/суспензії 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-диформетил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензонітрилу (897 міліграм, 2,16ммоль, 1,0екв.) в 10,8мл 4:1 суміші етанол-диметилсульфоксид додавали 1мл 1М водного гідроксиду натрію і 1мл 30% перекису водню. Через 30 хвилин реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розсоллом, висушували над сульфатом натрію, фільтрували і концентрували у вакуумі з отриманням сполуки, вказаної в заголовку, 4-(6,6-диметил-4-оксо-3-диформетил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-піран-4-іламіно)-бензаміду (869 міліграм, 93%) у вигляді жовтої твердої речовини: LC/MS $[m/z]$: $[M+H]^+$ 433.3.

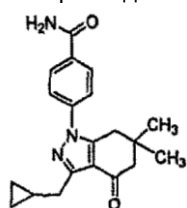
Приклад 27



2-[3-(2-Диметиламіно-етокси)-4-метоксиреніламіно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 27)

2-Бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-метил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл) бензонітрил (100 міліграм, 0,28ммоль), $Pd(OAc)_2$ (3,1 міліграм, 5 молярних %), DPPF (15,5 міліграм, 10 молярних %) і NaO^tBu (52 міліграм, 0,56ммоль) додавали в мікрохвильову судину. Додавали толуол (0,5мл) і 3-(2-диметиламіно-етокси)-4-метокси-феніламін (118 міліграм, 2 молярних екв.), і флакон відкачували і повторно заповнювали N_2 . Реакційну суміш нагрівали при $130^\circ C$ протягом 30хв. (мікрохвильова піч). Реакційну суміш фільтрували, і тверді речовини промивали CH_2Cl_2 . Продукт нітрил очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи CH_2Cl_2 і метанолом. Цей нітрил (32 міліграм, 0,66ммоль) розчиняли в етанолі (0,8мл) і ДМСО (0,2мл), до якого додавали NaOH (5н., 26мкл, 2екв.) і H_2O_2 (надлишок, 30% розчин в H_2O). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш промивали H_2O і екстрагували EtOAc. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи CH_2Cl_2 і метанолом. Сполука, вказана в заголовку, одержали у вигляді жовтої твердої речовини (10 міліграм, 30%); LC/MS (m/z) : $M+H=506,5$.

Приклад 28



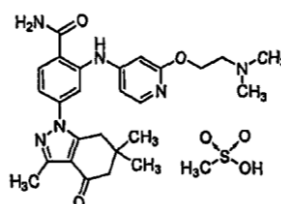
4-(3-Циклопропілметил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 28)

5,5-Диметил-1,3-циклогександіон (1,051г, 7,5ммоль, 1,5екв.), циклопропілцтову кислоту (500,6 міліграм, 5,0ммоль) і 4-диметиламінопіридин (916,3 міліграм, 7,5ммоль, 1,5екв.) розчиняли в 10мл CH_2Cl_2 , охолоджували до $0^\circ C$ в крижаній лазні. Розчин N,N' -дициклогексилкарбодііміду (1,238г, 16,0ммоль, 1,2екв.) у 5мл CH_2Cl_2 додавали по краплях протягом двох хвилин до розчину циклогександіону. Потім реакційну суміш перемішували при $0^\circ C$ протягом 10 хвилин і при кімнатній температурі протягом 16 годин. Потім реакційну суміш фільтрували, і фільтрат очищали колоночною хроматографією (гексан до 30% EtOAc/гексан) з отриманням 1,022г (вихід 92%) 2-(2-ацетил)-5,5-диметил-циклогексан-1,3-діону у вигляді блідо-жовтого масла.

2-(2-ацетил)-5,5-диметил-циклогексан-1,3-діон (111,1 міліграм, 0,5ммоль) і 4-ціановенілгидразину гідрохлорид (84,8 міліграм, 0,5ммоль, 1,0екв.) суспендували в 4мл 3:1 EtOH:AcOH і нагрівали в мікрохвильовій печі при $100^\circ C$ протягом 10 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, і одержаний в результаті залишок очищали колоночною хроматографією з отриманням 81,8 міліграм (вихід 51%) 4-(3-циклопропілметил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрилу у вигляді білуватого порошку.

Після розчинення цього нітрилу в 10мл 4:1 EtOH-ДМСО додавали приблизно 0,1мл 1н. NaOH (водн.) і 0,1мл 30% H_2O_2 (водн.), і цей розчин перемішували протягом 1,5 годин. Цю реакційну суміш наливали в розеол, екстрагували EtOAc (3 \times), і об'єднані органічні речовини промивали розсоллом ($\times 2$). Органічні екстракти висушували над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з отриманням 73,2 міліграм (вихід 43%) 4-(3-циклопропілметил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензаміду у вигляді білуватої твердої речовини. LCMS (m/z) : $M+H=339,4$.

Приклад 29



2-[2-(2-Диметиламіно-етокси)-піридин-4-іламіно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід, сіль метансульфонової кислоти (Сполука 29)

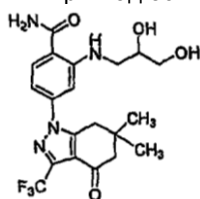
2-Хлор-4-нітропіридин (5,3г, 33,43ммоль) і N,N -диметилетаноламін (8мл) герметично закривали в трубці високого тиску і перемішували при $110^\circ C$ протягом 24 годин. Потім реакційну суміш концентрували і висушували при зниженому тиску для видалення надлишку N,N -диметилетаноламіну. Одержаний в результаті жовтий залишок розбавляли 1н. HCl, і жовта тверда речовина, яка була ідентифікована як 2-хлор-4-нітропіридин, збирали фільтруванням. Кислий водний розчин промивали EtOAc ($\times 2$), подлужували додаванням 3н. NaOH і екстрагували в EtOAc ($\times 4$). Об'єднані органічні речовини висушували над Na_2SO_4 і видаляли роз-

чинник у вакуумі з отриманням 3,55г (вихід 50,3%) N,N-диметил-N'-(4-нітро-піридин-2-іл)-етан-1,2-діаміну у вигляді оранжевої твердої речовини.

Цей продукт (3,55г, 16,807ммоль) розчиняли в 60мл етанолу. Додавали приблизно 5 крапель концентрованої HCl з подальшим додаванням Pd/C на кінчику шпателя (10% мас/мас). Реакційну судину продували N₂, заповненим H₂, і відкачували три рази, заповнювали H₂ до тиску 60фунт/кв. дюйм (413, 686кПа). Після струшування при кімнатній температурі протягом трьох годин повне видалення нітрогрупи підтвердили LC/MS. Реакційну суміш фільтрували через целіт, і розчинник видаляли у вакуумі. Потім залишок розчиняли в EtOAc, промивали насиченим водним NaI-IOO₃, водою і розсоллом і висушували над Na₂SO₄. Після видалення розчинника у вакуумі одержали 2,95г (вихід 48,7% за дві стадії) 2-(2-диметиламіно-етокси)-піридин-4-іламіну у вигляді воскової червоної твердої речовини.

2-Бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)бензонітрил (358,2 міліграм, 1,0ммоль), 2-(2-диметиламіно-етокси)-піридин-4-іламін (362,5 міліграм, 2,0ммоль, 2,0екв.), ацетат паладію (II) (11,2 міліграм, 5 молярних %), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (55,4 міліграм, 10 молярних %) і трет-бутоксид натрію (192,2 міліграм, 2,0ммоль, 2,0екв.) суспендували в 4мл толуолу. Цю реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 20 хвилин. Після охолодження реакційної суміші розчинник видаляли у вакуумі, і залишок розбавляли водою. Цю водну суспензію екстрагували EtOAc×3, і об'єднані органічні речовини промивали розсоллом, висушували над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Проміжні нітрил і бажаний амід збирали і об'єднували після очищення колоночною хроматографією (EtOAc/MeOH) і розчиняли в 20мл 4:1 EtOH/DMCO. Додавали п'ять крапель 1н. NaOH і п'ять крапель 30% H₂O₂, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин розбавляли водою, екстрагували в EtOAc (3×), і об'єднані органічні речовини промивали розсоллом (×2), висушували над Na₂SO₄ і концентрували при зниженому тиску. Одержаний в результаті залишок очищали колоночною хроматографією (EtOAc/MeOH) з отриманням 347,3 міліграм (вихід 72,9%) рожевої піни. Цю піну розчиняли в CH₂Cl₂ і обробляли одним еквівалентом метансульфонової кислоти, перемішуючи при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випаровували при зниженому тиску з отриманням сполуки, вказаної в заголовку, LCMS m/z (M+H)=477,3.

Приклад 30



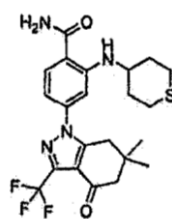
2-(2,3-Дигідрокси-пропіламіно)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 30)

Суміш 2,4-бензонітрилу (1,39г, 10ммоль), 3-аміно-пропан-1,2-діолу (0,911г, 10ммоль) і етилдізопропіл-аміну (1,74мл) в ДМСО (10мл) нагрівали в мікрохвильовій печі при 200°C протягом 7хв. Потім реакційну суміш наливали в насичений водний розчин NH₄Cl (100мл), екстрагували EtOAc (3×100мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували. Сиру суміш очищали флеш-хроматографією на силікагелі (EtOAc-гексан 1:1) з отриманням 2-(2,3-дигідрокси-пропіламіно)-4-фтор-бензонітрилу (0,87г, вихід 41,4%). LCMS (m/z): M+H=211.

До суміші 6,6-диметил-3-трифторметил-1,5,6,7-тетрагідро-індазол-4-ону (0,961г, 4,14ммоль, 1екв.) і NaH (99 міліграм, 4,14ммоль, 1екв.) в диметилацетаміді (20мл) поволи додавали 2-(2,3-дигідрокси-пропіламіно)-4-фтор-бензонітрил (0,87г, 4,14ммоль, 1екв.). Потім реакційну суміш перемішували при 150°C протягом ночі, охолоджували, наливали в насичений водний розчин NH₄Cl (100мл), екстрагували EtOAc (3×150мл), висушували над Na₂SO₄, фільтрували, концентрували. Сирий продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи EtOAc, з отриманням 2-(2,3-дигідрокси-пропіламіно)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрилу (1,7г, вихід 97%). LCMS (m/z): M+H=423.

2-(2,3-Дигідрокси-пропіламіно)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрил (1,7г, 4ммоль, 1екв.), NaOH (806 міліграм, 20ммоль, 5екв.) і H₂O₂ (3мл) розчиняли в EtOH-воді (4:1) (40мл). Цю суміш нагрівали в мікрохвильовій печі при 120°C протягом 15хв., потім концентрували до сухості і очищали флеш-хроматографією, елюючи 10% MeOH в EtOAc, з отриманням чистого 2-(2,3-дигідрокси-пропіламіно)-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензаміду (0,52г, вихід 29%). LCMS (m/z): M+H=441.

Приклад 31



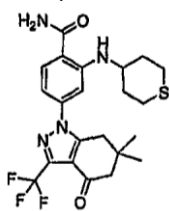
4-(6,6-Диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідротіопіран-4-іламіно)-бензамід (Сполука 31)

1-(2-Бром-4-ціанофен-4-іл)-3-трифторметил-6,6-диметилтетрагідроіндазол-4-он (313 міліграм, 0,76ммоль), Pd(OAc)₂ (8,7 міліграм, 5 молярних %), DPPF (44,5 міліграм, 10 молярних %) і NaOtBu (153 міліграм, 1,52ммоль) додавали в мікрохвильову судину. Додавали толуол (1мл) і 4-амінотетрагідротіопіран (116 міліграм, 1,3 молярних екв.), і судину відкачували і повторно заповнювали N₂. Реакційну суміш нагрівали при 130°C протягом 20хв. (мікрохвильова піч). Реакційну суміш фільтрували, і тверді речовини промивали CH₂Cl₂. Продукт очищали, використовуючи флеш-

хроматографію, елюючи гексанами і EtOAc. Продукт виділили у вигляді білуватої твердої речовини (23 міліграм, 7%), LCMS (M+H)⁺=449,4.

Цей піразол (23 міліграм, 0,05ммоль) розчиняли в етанолі (0,8мл) і ДМСО (0,2мл), до якого додавали NaOH (5н., 21мкл, 2 молярних екв.), і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 12 годин. Реакційну суміш промивали водою і EtOAc. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи гексанами і EtOAc. Сполуку, вказану в заголовку, одержали у вигляді білуватої твердої речовини (16 міліграм, 67%); LC/MS (m/z): M+H=467,2.

Приклад 32

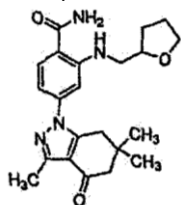


4-(3-Дифторметил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-тіопіран-4-іламіно)-бензамід (Сполука 32)

2-Бром-4-(3-дифторметил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (300 міліграм, 0,76ммоль), Pd(OAc)₂ (8,7 міліграм, 5 молярних %), DPPF (44,5 міліграм, 10 молярних %) і NaOtBu (153 міліграм, 1,52ммоль) додавали в мікрохвильову судину. Додавали толуол (1мл) і 4-амінотетрагідротіопіран (116 міліграм, 1,3 молярних екв.), і судину відкачували і повторно заповнювали N₂. Реакційну суміш нагрівали при 120°C протягом 15хв. (мікрохвильова піч). Реакційну суміш фільтрували, і тверді речовини промивали CH₂Cl₂. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи гексанами і EtOAc. Продукт виділили у вигляді білуватої твердої речовини (70 міліграм, 21%).

Попередній продукт піразол (70 міліграм, 0,16ммоль) розчиняли в етанолі (0,8мл) і ДМСО (0,2мл), до якого додавали NaOH (5н., 65мкл, 2екв.), і реакційну суміш нагрівали при 70°C протягом 12 годин. Реакційну суміш промивали H₂O і EtOAc. Продукт очищали, використовуючи флеш-хроматографію, елюючи гексанами і EtOAc. Сполуку, вказану в заголовку, одержали у вигляді білуватої твердої речовини (40 міліграм, вихід 56%), LC/MS (m/z): M+H=449,2.

Приклад 33



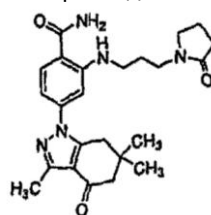
2-[(Тетрагідро-фуран-2-ілметил)-аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 33)

2-Бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)бензонітрил (1,0ммоль, 358 міліграм), ацетат паладію (0,13ммоль/30 міліг-

рам), 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцену (0,1ммоль, 56 міліграм), трет-бутоксид натрію (2ммоль, 192 міліграм), толуол (2мл) і 2-(амінометил) тетрагідрофурану (3ммоль, 0,31мл) об'єднували в мікрохвильовій пробірці, короткочасно перемішували і нагрівали в мікрохвильовій печі Personal Chemistry, встановленій при високому поглинанні на 110°C протягом 900 секунд. Після охолодження реакційну суміш розчиняли в етилацетаті (200мл) і промивали водою (50мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок піддавали хроматографії з отриманням бажаного проміжного нітрилу у вигляді рудуватої твердої речовини (305 міліграм, вихід 81%).

ДМСО (6 крапель) і етанол (4мл) додавали до вищеописаного нітрилу (0,79ммоль, 300 міліграм). Колбу занурювали в 50°C масляної лазні і додавали KOH (5,8ммоль, 325 міліграм) з подальшим додаванням 30% перекису водню (приблизно 10ммоль, 1мл). Через 45 хвилин реакційну суміш розчиняли в етилацетаті (100мл) і промивали водою (50мл). Органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. В результаті хроматографії залишку одержали сполуку, вказану в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (313 міліграм, вихід 100%). LCMS (m/z): M+H=397,3.

Приклад 34



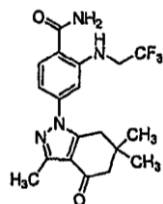
2-[3-(2-Оксо-пірролідін-1-іл)-пропіламіно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 34)

2-Бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрил (1,0ммоль, 358 міліграм), ацетат паладію (0,13ммоль, 30 міліграм), 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцену (0,1ммоль, 56 міліграм), трет-бутоксид натрію (2ммоль, 192 міліграм), толуол (2мл) і N-(3-амінопропіл)-2-пірролідінон (2ммоль, 0,28мл) об'єднували в 2-5мл мікрохвильовій пробірці, короткочасно перемішували і нагрівали в мікрохвильовій печі Personal Chemistry, встановленій при високому поглинанні на 110°C протягом 900 секунд. Після охолодження реакційну суміш розчиняли в етилацетаті (200мл) і промивали водою (25мл). Водний шар екстрагували додатково кількістю етилацетату (200мл), і об'єднану органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок піддавали хроматографії з отриманням бажаного нітрилу у вигляді рудуватої твердої речовини (258 міліграм, 61%).

ДМСО (0,1мл) і етанол (4мл) додавали до вищеописаного нітрилу (0,60ммоль, 250 міліграм). Колбу занурювали в 50°C масляної лазні і додавали KOH (4,5ммоль, 255 міліграм) з подальшим додаванням 30% перекису водню (приблизно 10ммоль, 1мл). Через 30 хвилин реакційну суміш

розчиняли в етилацетаті (100мл) і промивали водою (50мл). Водний шар екстрагували додатковою кількістю етилацетату (100мл). Об'єднаний органічний шар висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. В результаті хроматографії залишку одержали бензамід, вказаний в заголовку, у вигляді білої твердої речовини (187 міліграм, 71%). LCMS (m/z): M+H=438,2.

Приклад 35



2-(2,2,2-Трифтор-етиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід (Сполука 35)

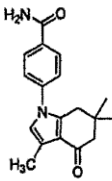
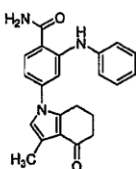
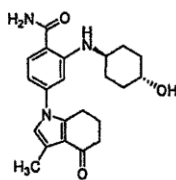
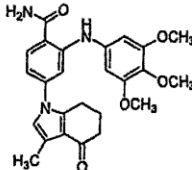
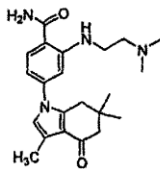
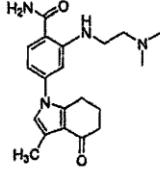
2-Бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)бензонітрил (2,0ммоль, 714 міліграм), ацетат паладію (0,13ммоль, 60 міліграм), 1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцену (0,2ммоль, 112 міліграм), трет-бутоксид натрію

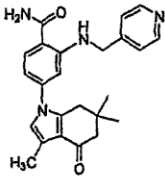
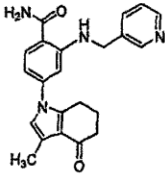
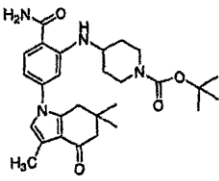
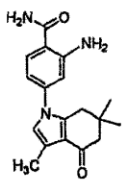
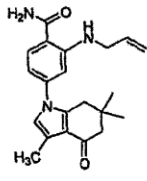
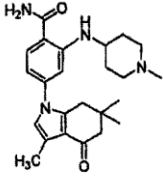
(4ммоль, 384 міліграм), толуол (4мл) і 2,2,2-трифторетиламін (8ммоль, 0,63мл) об'єднували в 2-5мл мікрохвильовій пробірці, короткочасно перемішували і нагрівали в мікрохвильовій печі Personal Chemistry, встановленій при високому поглинанні на 110°C протягом 900 секунд. Після охолодження реакційну суміш розчиняли в етилацетаті (200мл) і промивали водою (25мл). Органічну фазу висушували над сульфатом магнію, фільтрували і концентрували. Залишок піддавали хроматографії з отриманням суміші очікуваного 2-(2,2,2-трифтор-етиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензонітрилу (346 міліграм, 50%) у вигляді рудуватої твердої речовини і бажаного кінцевого продукту, 2-(2,2,2-трифтор-етиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензаміду, у вигляді рудуватої твердої речовини (77 міліграм, 10%). LCMS (m/z): M+H=395,1.

Приклад 36

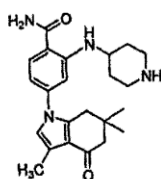
Приведені нижче сполуки одержують по суті відповідно до методик, викладених вище в Схемах 1-4 і описаних в приведених вище прикладах.

Сполука №	Структура	Назва
36		2-(аліламіно)-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід; M+H = 324,1
37		2-(циклопропіламіно)-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід; M+H = 324,1
38		2-(2-метоксиетиламіно)-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід; M+H = 342,1
39		4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід; M+H = 269,1

- 40  4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+N = 297,1
- 41  4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)-2-(феніламіно)бензамід;
M+N = 360,1
- 42  2-(*транс*-4-гідроксициклогексиламіно)-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+N = 382,2
- 43  4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)-2-(3,4,5-триметоксифеніламіно)бензамід;
M+N = 450,2
- 44  2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+N = 383,2
- 45  2-(2-(диметиламіно)етиламіно)-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+N = 355,2

- 46  2-(піридин-4-ілметиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+H = 403,2
- 47  4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)-2-(піридин-3-ілметиламіно)бензамід;
M+H = 375,1
- 48  *трет*-бутил-4-(2-карбамоїл-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)феніламіно)піперидин-1-карбоксилат;
M+H = 495,2
- 49  2-аміно-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+H = 312,1
- 50  2-(аліламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+H = 352,2
- 51  2-(1-метилпіперидин-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;
M+H = 409,2

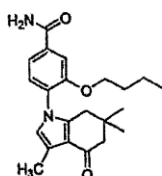
52



2-(піперидин-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;

M+N = 395,2

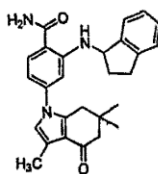
53



3-бутокси-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;

M+N = 369,2

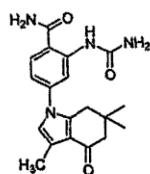
54



2-(2,3-дигідро-1Н-інден-1-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід;

M+N = 428,2

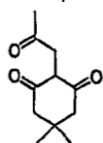
55



1-(2-карбамоїл-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)феніл)сечовина

M+N = 355,1

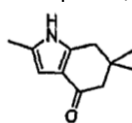
Приклад 37



5,5-Диметил-2-(2-оксопропіл) циклогексану-1,3-діон (Сполука 56)

У висушену в печі колбу завантажували гідрид натрію (3,61г, 142,7ммоль), до якого додавали 200мл безводного ДМФ. Колбу охолоджували в крижаній лазні, після чого додавали 5,5-диметил-1,3-циклогександіон (20,0г, 142,7ммоль) і хлорацетон (11,36мл, 142,7ммоль) в 100мл ДМФ регульованим способом. Цій реакційній суміші давали нагрітися до КТ і перемішували протягом 3год. Додавали насичений NH_4Cl , і суміш кілька разів промивали EtOAc. Об'єднаний органічний шар висушували над MgSO_4 , фільтрували, розчинник видаляли у вакуумі (нижче за 40°C). LCMS m/z M+N=197,1.

Приклад 38

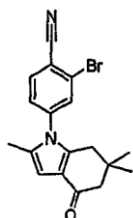


2,6,6-триметил-6,7-дигідро-1Н-індол-4(5Н)-он (Сполука 57)

Сирий трикетон з Прикладу 37 розчиняли в 300мл оцтової кислоти, в яку додавали ацетат амонія (55г, 0,714ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 65°C до тих пір, поки вся початкова речовина не зникла (2-3год.), охолоджували до КТ, додавали до H_2O і промивали EtOAc. Органічний шар промивали насиченим NaHCO_3 (3×), розсоллом (×1) і висушували над MgSO_4 . Розчинник видаляли у вакуумі, і маслянистий залишок пропускали через пробку силікагеля. Відповідні фракції збирали і видаляли розчинник. Одержану в результаті тверду речовину промивали EtOAc і гексанами (якщо додати дуже багато гексанів, речовина, що випадає назад з розчину, після додавання EtOAc буде

смолянистою. Щоб виправити це, потрібно просто додати небагато EtOAc). Тверду речовину фільтрували і промивали гексанами. Більшу кількість твердої речовини можна виділити шляхом видалення розчинника і повторення цієї процедури. LCMS m/z $M+H=178,1$. Приблизно 5г рудуватої твердої речовини зібрали і ідентифікували як 2,6,6-триметилтетрагідроіндол-4-он.

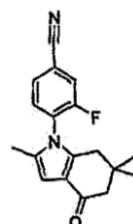
Приклад 39



2-Бром-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензонітрилу (Сполука 58)

Пірол (2,6,6-триметилтетрагідроіндол-4-он) (1,5г, 8,5ммоль) і 2-бром-4-фторбензонітрил (1,69г, 8,5ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (50мл). До цієї суміші додавали NaH (95%, 408 міліграм, 17,0ммоль) і перемішували при 50°C протягом 1 од. Реакційну суміш охолоджували до КТ і додавали H₂O. Продукт випадав з розчину, і його фільтрували і висушували у вакуумі (2,4г, 79%). (100% чистий по LCMS $M+H$ продукту=357).

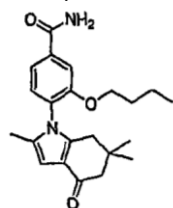
Приклад 40



3-Фтор-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензонітрилу (Сполука 59)

Пірол (2,6,6-триметилтетрагідроіндол-4-он) (1,0г, 5,6ммоль) і 3,4-дифторбензонітрил (785 міліграм, 5,6ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (20мл). До цієї суміші додавали NaH (95%, 270 міліграм, 11,2ммоль) і перемішували при 50°C протягом 30хв. Реакційну суміш охолоджували до КТ і промивали H₂O і EtOAc. Органічний шар висушували над MgSO₄. В результаті колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc-гексанами (1:1), одержали продукт у вигляді жовтої твердої речовини (100% чистий по LCMS $M+H$ продукту=397,1).

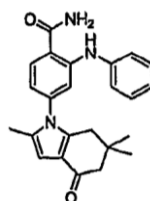
Приклад 41



3-Бутоксид-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензаміду (Сполука 60)

3-Фтор-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензонітрил (148 міліграм, 0,5ммоль) і 1-бутанол (185,3 міліграм, 2,5ммоль) розчиняли в безводному ДМФ (1,5мл). До цього розчину додавали NaH (24,0 міліграм, 1ммоль). Після продування реакційної судини (Personal Chemistry Microwave Vial) азотом реакційну судину герметично закривали і нагрівали до 100°C протягом 300 секунд в мікрохвильовій печі Emyrs Optimizer Microwave. Після охолодження реакційну суміш розбавляли H₂O і екстрагували в EtOAc (×2). Об'єднані органічні речовини промивали розсолон (×2), висушували над Na₂SO₄ і концентрували до сухості. Потім жовтий залишок (3-бутоксид-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензонітрил) розчиняли в EtOH (3мл) і обробляли 1мл 1н. NaOH (водний) і каталітичною кількістю H₂O₂. Кількісне перетворення нітрилу в амід відбулося після нагрівання цього розчину при 65°C протягом 3 годин. В результаті колоночної хроматографії на силікагелі, елюючи EtOAc, одержали продукт у вигляді білої твердої речовини (119,9 міліграм, 65%). (100% чистий по LC/MS $M+H$ продукту=369,2).

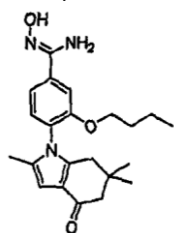
Приклад 42



2-(Феніламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід (Сполука 61)

2-Бром-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензонітрил (107,2 міліграм, 0,3ммоль), анілін (111,8 міліграм, 1,2ммоль), Pd(OAc)₂ (10,1ммоль, 5 молярних %), DPPF (16,6 міліграм, 10 молярних %) і NaOtBu (57,7 міліграм, 0,6ммоль) поміщали в мікрохвильову судину Personal Chemistry Microwave Vial. Реагенти суспендували в 2,5мл безводного толуолу, і судину продували азотом. Реакційну судину герметично закривали і нагрівали до 110°C протягом 480 секунд. Після охолодження реакційну суміш фільтрували через SiO₂ (елюючи 2:1 EtOAc/гексанами), і елюент концентрували у вакуумі. Потім залишок розчиняли в 2мл EtOH і обробляли 0,6мл 1н. NaOH і каталітичною кількістю H₂O₂. Після перемішування цього розчину при 50°C протягом 2 годин суміш нітрилу і аміда очищали колоночною хроматографією (силікагель, EtOAc/гексани). Продукт 2-(феніламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)бензамід виділили у вигляді жовтого порошку (55,6 міліграм, 47%). (100% чистий по LC/MS $M+H$ продукту=388,1). Відповідний нітрил також виділили (46,9 міліграм, 42%). (100% чистий по LC/MS).

Приклад 43



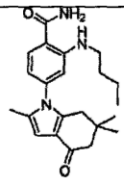
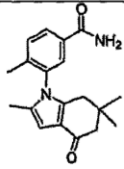
(Z)-3-Бутоксид-N'-гідрокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензімідамід (Сполука 62)

В результаті обробки 3-бутоксид-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензонітрилу гідроксиламіну гідрохлоридом одержали сполуку, вказану в заголовку, LCMS m/z $M+H=384,2$.

Приклад 44

Приведені нижче сполуки одержують по суті відповідно до методик, викладених вище в Схемах 7-9 і описаними в приведених вище прикладах.

Сполука №	Структура	Назва
63		2-бензиламіно-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід; $M+H = 402,2$
64		3-проп-2-інілокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід; $M+H = 351,1$
65		2-етиніл-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід; $M+H = 321,1$
66		2-(4-метокси-феніламіно)-4-(2,6,6 триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро індол-1-іл)-бензамід; $M+H = 418,2$
67		2-циклогексиламіно-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індол-1-іл)-бензамід;

68		2-(Бутиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)-бензамід; M+H = 368,2
69		4-метил-3-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідроіндол-1-іл)-бензамід M+H = 311,1

Приклад 45

Наведені нижче сполуки одержують, власне кажучи, відповідно до методик, викладених в Схемах 1-9 і описаних в наведених вище прикладах.

Сполука №	M+H	Назва
70	379,1	3-(3-тієніл)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
71	311,1	2-метил-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
72	412,1	2-[(3-етинілфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4, 5,6, 7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
73	422,1	2-[(4-хлорфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
74	360,1	2-аніліно-4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
75	389,1	3-аніліно-5-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)піридин-2-карбоксамід
76	478,2	2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
77	374,1	2-піридин-4-іл-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
78	412,2	N-[2-(амінокарбоніл)-5-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)феніл]-L-валін
79	382,2	2-морфолін-4-іл-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід
80	363,1	2-(1H-імідазол-1-іл)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід

81	513,2	4-(3-хлор-2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]бензамід
82	404,1	2-[(4-гідроксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
83	406,2	2-[(1-етил-1Н-піразол-5-іл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
84	393,1	2-[(5-метилізоксазол-3-іл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
85	403,1	2-[(4-(амінокарбоніл)феніл)аміно]-4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
86	436,1	4-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]бензамід
87	419,2	2-[(6-метоксипіридин-3-іл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
88	310,1	2-(алліламіно)-4-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
89	283,1	4-(2,3-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
90	361	3-бром-4-(2,3-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
91	338,1	2-(алліламіно)-4-(2,3-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
92	356,1	4-(2,3-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2-[(2-метоксиетил)аміно]бензамід
93	519,2	2-[(3-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-метоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
94	397,2	2-(морфолін-4-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
95	371,2	2-[(2-метоксиетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
96	425,2	2-[(2-морфолін-4-ілетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
97	389,1	2-(піридин-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
98	354,1	2-(ацетиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
99	395,2	2-(4-метилпіперазин-1-іл)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід

100	367,2	2-[(циклопропілметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
101	384,1	2-[(метоксиацетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
102	326,1	2-етил-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
103	386,1	2-(бутилтіо)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
104	505,2	2-({3-[2-(диметиламіно)етокси]-4-метоксифеніл}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
105	406,1	2-(піридин-4-ілтіо)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
106	417,2	2-[(1R)-1-фенілетил]аміно-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
107	533,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]бензамід
108	476,2	2-({2-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-4-іл}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
109	480,2	2-[(1-(N,N-диметилгліцил)піперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
110	359,1	4-(6,6-диметил-4-оксо-3-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
111	455,2	2-[(2-{[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл]аміно}етил)аміно]-2-оксоетилацетат
112	413,2	2-[(2-(гліколоіламіно)етил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід
113	419,1	2-[(2-(метилсульфоніл)етил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
114	419,2	2-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід

115	406,1	2-[(6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід
116	415,2	2-(циклопент-3-ен-1-іламіно)-4-[3-(дифторметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід
117	367,2	2-(циклобутиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід
118	455,2	2-[транс-4-(2-гідрокси-етокси)-циклогексиламіно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід
119	411,2	2-(транс-4-гідрокси-циклогексиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід
120	415,2	2-(2-Метокси-1-метоксиметил-етиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід;
121	415,2	2-[[3-гідрокси-1-(2-гідроксиетил)пропіл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід
122	469,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[2-метокси-1-метоксиметил)етил]аміно} бензамід
123	451,1	2-[[3-(метилсульфініл)феніл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід
124	528,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[1-(метилсульфоніл)піперидин-4-іл]аміно} бензамід
125	465,2	4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-(транс-4-гідрокси-циклогексиламіно)-бензамід
126	509,2	4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-2-[транс-4-(2-гідрокси-етокси)-циклогексиламіно]-бензамід
127	537,3	2-[[1-(3-морфолін-4-ілпропаноіл)піперидин-4-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід

128	508,2	2-[<i>транс</i> -4-(2-аміно-етокси)-циклогексиламіно]-4-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід
129	453,2	2-[(1-глицилпіперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
130	454,2	2-[<i>транс</i> -4-(2-аміно-етокси)-циклогексиламіно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-бензамід
131	446,1	2-[[1-(метилсульфоніл)азетидін-3-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
132	433,1	2-[[3-(метилсульфоніл)пропіл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
133	488,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-({2-[(метилсульфоніл)аміно]етил}аміно)бензамід
134	338,1	4-(3-бут-3-ен-1-іл-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
135	460,1	2-[[3S)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,1-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід
136	502,1	2-({2-[(диметиламіно)сульфоніл]етил}аміно)-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід
137	327,1	4-[3-(2-аміно-етил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл]-бензамід

Приклад 46

Наведені нижче сполуки одержують, власне кажучи, відповідно до методик, викладених в Схемах 1-9 та описаних в наведених вище прикладах.

сполука №	M + H	Назва
138	285,1	4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензойна кислота;

139	284,1	4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
140	297,1	4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
141	313,1	4-[(4Z)-4-(метоксиіміно)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
142	299,1	4-[(4Z)-4-(гідроксиіміно)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
143	311,1	4-метил-3-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
144	297,1	3-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
145	332,1	2-хлор-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензойна кислота;
146	327,1	4-[(4Z)-4-(етоксиіміно)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
147	375,1	4-[(4Z)-6,6-диметил-4-(феноксиіміно)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
148	355,2	4-[(4Z)-4-(ізобутоксиіміно)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
149	339,1	4-[(4Z)-4-[(аллілокси)іміно]-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
150	383,2	4-[(4Z)-6,6-диметил-4-[(тетрагідро-2Н-піран-2-ілокси)іміно]-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
151	389,1	4-[(4Z)-4-[(бензилокси)іміно]-6,6-диметил-4,5, 6, 7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
152	312,1	4-[(4E)-4-(гідроксиіміно)-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл]бензамід;
153	326,1	4-[(4E)-4-(метоксиіміно)-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл]бензамід;
154	352,1	4-[(4E)-4-[(аллілокси)іміно]-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл]бензамід;
155	368,2	4-[(4E)-4-(ізобутоксиіміно)-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл]бензамід;
156	402,2	4-[(4E)-4-[(бензилокси)іміно]-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл]бензамід;

157	340,1	3-[(4Z)-4-(метоксиіміно)-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл]-4-метилбензамід;
158	326,1	3-[(4Z)-4-(гідроксиіміно)-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл]-4-метилбензамід;
159	377,1	4-[6-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензойна кислота;
160	376,1	4-[6-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
161	391,1	4-[(4Z)-6-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-4-(гідроксиіміно)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
162	365,1	2-(трифторметил)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
163	327,1	2-метокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
164	369,2	2-бутоксид-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
165	368,2	2-(бутиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
166	385,2	3-(2-етоксиетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
167	371,1	3-(2-метоксиетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
168	341,1	2-етокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
169	357,1	2-(2-гідроксиетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
170	370,2	2-[(2-метоксиетил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
171	385,2	2-(2-етоксиетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
172	255,1	4-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
173	384,2	3-[2-(диметиламіно)етокси]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
174	397,2	3-(тетрагідрофуран-3-ілметокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;

175	407,1	3-(4-фторфенокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
176	383,2	2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
177	388,1	2-аніліно-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
178	315,1	3-фтор-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
179	359,1	4-(6,6-диметил-4-оксо-2-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
180	331,1	2-хлор-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
181	402,2	2-(бензиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
182	375	2-бром-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
183	357,1	3-(2-гідроксиетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
184	312,1	2-аміно-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
185	385,1	3-(трет-бутилтіо)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
186	405,1	3-(фенілтіо)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
187	385,1	3-(бутилтіо)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
188	340,1	2-(диметиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
189	327,1	3-метокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
190	341,1	3-етокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
191	355,1	3-пропокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
192	403,1	3-(бензилокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;

193	426,2	3-(2-морфолін-4-ілетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
194	404,1	3-(піридин-2-ілметокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
195	404,1	3-(піридин-4-ілметокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
196	399,2	3-(2-ізопропоксиетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
197	410,2	3-(2-піролідін-2-ілетокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
198	411,2	3-(тетрагідро-2Н-піран-2-ілметокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
199	397,2	3-(тетрагідро-2Н-піран-4-ілокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
200	368,2	3-(бутиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
201	331,1	3-хлор-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
202	393,1	3-(1Н-імідазол-4-ілметокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
203	418,2	2-[(4-метоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
204	370,1	3-бутоксид-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензойна кислота;
205	388,1	3-аніліно-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,1-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
206	402,2	3-(бензиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
207	371,1	3-(3-гідроксипропокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
208	385,2	3-(3-гідроксибутоксид)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
209	387,1	3-(2,3-дигідроксипропокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
210	340,1	N-бутил-4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;

211	383,2	3-(2-метилбутокс)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
212	383,2	3-(пентилокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4, 5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
213	383,2	3-(3-метилбутокс)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
214	313,1	3-гідрокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
215	360,1	4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N-фенілбензамід;
216	394,2	2-(циклогексиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
217	395,2	3-(циклогексилокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
218	381,2	3-(пент-4-ен-1-ілокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
219	432,1	2-(1,3-бензодіоксол-5-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
220	396,2	2-(гексиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
221	341,1	3-бутокс-4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
222	385,2	3-(4-гідроксибутокс)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
223	397,2	3-[(3-метилоксетан-3-іл)метокси]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
224	384,2	3-(4-амінобутокс)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
225	383,1	3-(тетрагідрофуран-3-ілокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
226	397,2	3-(тетрагідрофуран-2-ілметокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
227	381,2	3-[(1-етилпроп-2-ен-1-іл)окси]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
228	362	2-бром-4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;

229	409,1	3-(2-тієнілметокси)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
230	283,1	4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
231	390,1	2-[(метилсульфоніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
232	354,1	2-(ацетиламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
233	355,1	2-[(амінокарбоніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
234	416,1	2-(бензоіламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
235	382,2	2-(бутириламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
236	342,1	3-етокси-5-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)піридин-2-карбоксамід;
237	389,1	2-(піридин-3-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
238	390,1	2-(піридин-2-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензойна кислота;
239	432,2	2-[(3-етоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
240	418,2	2-[(3-метоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
241	356,1	3-бутоксид-4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
242	371,2	3-бутоксид-4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N'-гідроксибензолкарбоксимідамід;
243	326,1	N'-гідрокси-3-метил-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензолкарбоксимідамід;
244	311,1	3-метил-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
245	346,1	2-хлор-N'-гідрокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензолкарбоксимідамід;
246	348,1	2,3-дифтор-N'-гідрокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензолкарбоксимідамід;

247	355,1	8-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2,3-дигідро-1,4-бензодіоксин-5-карбоксамід;
248	367,2	2-пентил-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
249	367,2	3-пентил-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
250	460,2	2-[(4-бутоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
251	403,2	2-аніліно-N'-гідрокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензолкарбоксимідамід;
252	472,1	2-[(4-(трифторметокси)феніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
253	440,1	2-[(2-хлор-4-фторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
254	436,1	2-[(2-хлор-4-метилфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
255	452,1	2-[(2-хлор-4-метоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
256	448,2	2-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
257	436,2	2-[(3-фтор-4-метоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
258	448,2	2-[(3,5-диметоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
259	448,2	2-[(2,5-диметоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
260	432,2	2-[(4-етоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
261	406,1	2-[(4-фторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
262	389,1	2-фенокси-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
263	405,1	2-(фенілтіо)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
264	352,1	2-(циклопропіламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;

265	350,1	2-(проп-2-ін-1-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
266	371,1	3-(пропілтіо)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
267	386,1	N-гідрокси-3-(пропілтіо)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензолкарбоксимідамід;
268	460,2	N-[2-(амінокарбоніл)-5-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл]-L-фенілаланін;
269	371,2	3-бутоксид-4-[(4Z)-4-(гідроксиіміно)-6,6-диметил-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
270	469,3	2-(диетиламіно)етил-3-бутоксид-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензоат;
271	546,1	2-[(2-хлор-3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-4-(3-хлор-2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
272	464,2	4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]бензамід;
273	450,2	4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]бензамід;
274	442,1	2-[(3,4,5-трифторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
275	410,2	2-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
276	408,2	2-[(4-оксоциклогексил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
277	402,2	2-[(4-метилфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
278	428,2	2-(2,3-дигідро-1Н-інден-4-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
279	430,2	2-[(2-пропілфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
280	430,2	2-[(2-ізопропілфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
281	351,1	2-(3-гідроксипроп-1-ін-1-іл)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
282	512,1	2-[(2-хлор-3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;

283	331,1	4-(4-оксо-2-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
284	442,1	2-[(2,4,5-трифторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
285	492,2	2-[(3,4,5-триметоксибензил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
286	406,1	2-[(2-фторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
287	406,2	2-[(3-фторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
288	420,2	2-[(4-фтор-3-метилфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
289	434,2	2-[(3-гідрокси-4-метоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
290	436,2	2-[(2-фтор-4-метоксифеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
291	396,2	2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
292	424,1	2-[(2,4-дифторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
293	424,1	2-[(3,4-дифторфеніл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
294	445,2	2-аніліно-4-{5-[(диметиламіно)метил]-2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл}бензамід;
295	346,1	4-[(4E)-4-(гідроксиіміно)-2-феніл-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл]бензамід;
296	494,2	2-[[4-(бензилокси)феніл]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
297	396,2	2-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
298	398,2	2-[(1,3-діоксолан-2-ілметил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
299	384,2	2-[(2-метокси-1-метилетил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
300	400,2	2-[[2-(2-гідроксиетокси)етил]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;

301	356,1	2-[(4-гідроксибутил)аміно]-4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
302	411,2	4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)-2-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]бензамід;
303	403,2	2-[(піридин-2-ілметил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
304	503,2	2-[[2-(диетиламіно)-4-етоксифеніл]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
305	454,1	2-[[4-(дифторметокси)феніл]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
306	462,2	2-[(3,4-диметоксибензил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
307	370,2	2-[(3-гідроксипропіл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
308	352,1	2-(алліламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
309	493,2	4-[(4E)-4-(гідроксиіміно)-2,6,6-триметил-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл]-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]бензамід;
310	384,2	2-[(3-метоксипропіл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
311	389,1	2-(піридин-4-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
312	420,2	2-[[3-(1H-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
313	406,2	2-[[2-(1H-імідазол-1-іл)етил]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
314	379,1	2-(ізоксазол-3-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
315	403,2	2-[(піридин-3-ілметил)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
316	340,1	4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)фталамід;
317	348	3-бром-N'-гідрокси-4-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензолкарбоксимідамід;
318	342,1	4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)фталева кислота;

319	467,3	2-[(10-амінодеціл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
320	324,1	2-(алліламіно)-4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
321	386,1	2-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іламіно)-4-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
322	338,1	2-(циклопропіламіно)-4-(2,3-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
323	342,1	2-[(2-метоксиетил)аміно]-4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
324	324,1	3-[(циклопропілметил)аміно]-4-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
325	492,2	2-[[3-(3-гідроксипропокси)-4-метоксифеніл]аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
326	324,1	2-(алліламіно)-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
327	324,1	2-(циклопропіламіно)-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
328	342,1	2-[(2-метоксиетил)аміно]-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
329	269,1	4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
330	297,1	4-(3-етил-2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
331	269,1	4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
332	487,2	2-[(2-{2-[2-(2-аміноетокси)етокси]етил}аміно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
333	382,2	2-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(2-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
334	297,1	4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
335	360,1	2-аніліно-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;

336	382,2	2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
337	396,2	4-(2,3-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензамід;
338	374,1	2-аніліно-4-(2,3-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
339	450,2	4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)-2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]бензамід;
340	383,2	2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
341	355,2	2-[[2-(диметиламіно)етил]аміно]-4-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
342	395,2	2-(піперидин-4-іламіно)-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
343	298,1	4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
344	333	2-бром-5-(4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
345	410,2	2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
346	409,2	2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
347	453,2	(4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл]аміно]піперидин-1-іл)оцтова кислота;

348	370,2	2-[(2-метоксиетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
349	403,2	2-[(піридин-4-ілметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
350	396,2	2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
351	478,2	2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
352	340,1	4-(3-ізобутил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
353	312,1	2-аміно-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
354	352,1	2-(алліламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
355	409,2	2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
356	395,2	2-(піперидин-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
357	369,2	3-бутоксид-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
358	428,2	2-(2,3-дигідро-1H-інден-1-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
359	408,2	2-[(4-оксоциклогексил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;

360	355,1	2-[(амінокарбоніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
361	397,2	2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
362	376	2-бром-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
363	440,2	2-[(3-морфолін-4-ілпропіл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
364	397,2	2-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
365	523,3	2-[[<i>транс</i> -4-(2-морфолін-4-ілетокси)циклогексил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
366	435,2	2-[(8-метил-8-азабіцикло[3,2,1]окт-3-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
367	312,1	4-(3-етил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
368	394,2	2-(циклогексиламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
369	410,2	2-[(1-метилпіперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
370	353,1	2-(циклопропіламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
371	352,1	2-(циклопропіламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;

372	366,2	2-[(циклопропілметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
373	448,2	2-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
374	449,2	2-[(3,4-диметоксифеніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
375	479,2	2-[(3,4,5-триметоксифеніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
376	519,2	2-({3-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-метоксифеніл}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
377	411,2	2-[(транс-4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
378	409,2	2-[(4-оксоциклогексил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
379	412,1	2-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл]аміно]-2-оксоетилацетат;
380	385,2	2-[(3-метоксипропіл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
381	421,2	2-[[3-(1Н-імідазол-1-іл)пропіл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
382	467,2	Транс-4-{{2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл}аміно}циклогексилгліцинат;
383	355,2	2-[(2-аміноетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;

384	452,2	Транс-4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл]аміно]циклогексилацетат;
385	383,2	4-(3-етил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)-2-[[тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно]бензамід;
386	413,2	2-[(1,4-діоксан-2-ілметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
387	393,1	2-[(2-фурилметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
388	392,1	2-[(2-фурилметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
389	425,2	2-[(2-піперазин-1-ілетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
390	424,2	2-[(2-піперазин-1-ілетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
391	506,2	2-({3-[2-(диметиламіно)етокси]-4-метоксифеніл}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
392	352,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
393	353,1	2-(алліламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
394	468,2	Транс-4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)феніл]аміно]циклогексилгліцинат;
395	411,2	2-[(цис-4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;

396	324	4-[4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
397	398,2	4-(3-етил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-N'-гідрокси-2-[[тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно]бензолкарбоксимідамід;
398	424,2	2-[[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
399	423,2	2-[[2-(1-метилпіролідін-2-іл)етил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
400	384,2	2-[[2-(диметиламіно)етил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
401	495,2	<i>Транс</i> -4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)феніл)аміно]циклогексил-N,N-диметилгліцинат;
402	332,1	3-хлор-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
403	299,1	4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензойна кислота;
404	390,1	2-(піридин-3-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
405	407,1	2-(піридин-4-ілтіо)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
406	452,2	2-[(1-глицілпіперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
407	314,1	N-гідрокси-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;

408	356,1	N-(2-метоксиетил)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
409	416,2	2-[[(1R)-1-фенілетил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
410	423,2	2-[(1-етилпіперидин-3-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
411	416,2	2-[[(1S)-1-фенілетил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
412	417,2	2-[[(1S)-1-фенілетил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
413	424,2	2-[(<i>транс</i> -4-метоксициклогексил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
414	438,2	2-[[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
415	574,2	2-({3-[3-(диметиламіно)пропокси]-4-метоксифеніл}аміно)-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
416	447,1	2-(2,1,3-бензотіадіазол-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
417	423,1	2-[(3-хлорфеніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
418	419,2	2-[(3-метоксифеніл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
419	477,2	2-({2-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-4-іл}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;

420	465,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензамід;
421	451,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)бензамід;
422	445,2	2-[(1S,2R)-2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
423	445,2	2-[(1R,2S)-2-гідрокси-2,3-дигідро-1H-інден-1-іл]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
424	433,1	3-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)феніл]аміно]бензойна кислота;
425	496,2	<i>Транс</i> -4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)феніл]аміно]циклогексил-N,N-диметилгліцинат;
426	430,1	2-[(1-оксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)окси]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
427	446,1	2-[(1,1-діоксидотетрагідро-2H-тіопіран-4-іл)окси]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
428	382,2	4-(3-метил-4-оксо-5,6,7,8-тетрагідроциклогепта[b]піррол-1(4H)-іл)-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)бензамід;
429	387,1	2-[[2-(метилтіо)етил]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
430	560,2	2-({3-[2-(диметиламіно)етокси]-4-метоксифеніл]аміно)-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
431	531,2	2-({2-[2-(диметиламіно)етокси]піридин-4-іл]аміно)-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;

432	511,2	Транс-4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)феніл]аміно]циклогексил-(ацетилокси)ацетат;
433	413,1	2-(тетрагідро-2Н-тіопіран-4-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
434	429,1	2-[(1-оксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
435	445,2	2-[(1,1-діоксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
436	432,2	2-[[3-(амінокарбоніл)феніл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
437	379,2	2-(циклопент-3-ен-1-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
438	395,1	2-[(2,2,2-трифторетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
439	413,2	2-[[3R,4S)-3,4-дигідроксициклопентил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
440	420,2	2-[(6-метоксипіридин-3-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
441	420,2	2-[(1-метил-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
442	483,2	Транс-4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)феніл]аміно]-циклогексилметоксиацетат;
443	491,2	2-[(1-[3-(диметиламіно)пропіл]-6-оксо-1,6-дигідропіридин-3-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;

444	424,2	2-[[2-(2-оксопіролідін-1-іл)етил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
445	473,1	2-[[3-(трифторметокси)феніл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
446	433,2	4-[3-(дифторметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)бензамід;
447	447,2	4-[3-(дифторметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензамід;
448	467,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іламіно)бензамід;
449	449,1	4-[3-(дифторметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-(тетрагідро-2H-тіопіран-4-іламіно)бензамід;
450	385,2	2-[[2-метокси-1-метилетил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
451	460,2	N-(2-амінофеніл)-3-бутоксид-4-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
452	410,2	2-[[3-(3S)-6-оксопіперидин-3-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
453	482,2	<i>Транс</i> -4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)феніл]аміно]циклогексил-L-аланінат;
454	482,2	<i>Транс</i> -4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)феніл]аміно]циклогексил-D-аланінат;
455	481,2	<i>Транс</i> -4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)феніл]аміно]циклогексил-L-аланінат;

456	481,2	Транс-4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл]аміно}циклогексил-D-аланінат;
457	427,1	1-[4-(амінокарбоніл)-3-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)феніл]-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-3-карбонова кислота;
458	475,1	5-бром-2-[(тетрагідрофуран-2-ілметил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
459	411,2	2-[(3-гідроксициклогексил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
460	439,2	4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)феніл]аміно}циклогексанкарбонова кислота;
461	522,2	Транс-4-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]феніл}аміно)циклогексилгліцинат;
462	509,3	Транс-4-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)феніл]аміно}циклогексил-L-валінат;
463	429,2	2-[(2,6-дигідрокситетрагідро-2Н-піран-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
464	433,1	2-(циклопент-3-ен-1-іламіно)-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
465	445,2	4-[3-(дифторметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(4-оксоциклогексил)аміно]бензамід;
466	463,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(4-оксоциклогексил)аміно]бензамід;
467	483,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(1-оксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)аміно]-бензамід;

468	465,1	4-[3-(дифторметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(1-оксидотетрагідро-2Н-тіопіран-4-іл)аміно]-бензамід;
469	393,2	2-(циклогекс-3-ен-1-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
470	427,2	2-[[3S,4R)-3,4-дигідроксициклогексил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
471	473,1	2-[[4-(трифторметокси)феніл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
472	504,2	<i>транс</i> -4-({2-(амінокарбоніл)-5-[3-(дифторметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]феніл}аміно)циклогексилгліцинат;
473	467,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(3-етинілфеніл)аміно]бензамід;
474	383,2	4-(6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)-2-(тетрагідро-2Н-піран-4-іламіно)бензамід;
475	492,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[[3-(2-оксопіролідін-1-іл)пропіл]аміно]бензамід;
476	365,1	4-(трифторметил)-3-(2,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
477	465,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(<i>цис</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензамід;
478	435,1	2-[[3-(метилтіо)феніл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
479	366,1	4-(трифторметил)-3-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;

480	338,1	3-(3-метил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-4-(трифторметил)бензамід;
481	465,2	2-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-4-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензамід;
482	450,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-(піперидин-4-іламіно)бензамід;
483	492,2	2-[(1-ацетилпіперидин-4-іл)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
484	540,2	2-[(1-бензилпіперидин-4-іл)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
485	521,2	4-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]феніл}аміно)-N,N-диметилпіперидин-1-карбоксамід;
486	445	2-бром-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-N'-гідроксибензолкарбоксимідамід;
487	526,2	2-[(1-бензилпіролідін-3-іл)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
488	526,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[(1-фенілпіперидин-4-іл)аміно]бензамід;
489	524,2	([(4E)-1-[4-(амінокарбоніл)-3-(тетрагідро-2H-піран-4-іламіно)феніл]-6,6-диметил-3-(трифторметил)-1,5,6,7-тетрагідро-4H-індазол-4-іліден]аміно)оцтова кислота;
490	471,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[2-гідрокси-1,1-біс(гідроксиметил)етил]аміно]-бензамід;
491	437,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно]бензамід;

492	536,2	<i>транс</i> -4-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]феніл}аміно)-циклогексил-L-аланінат; метансульфонат
493	564,2	<i>транс</i> -4-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]феніл}аміно)-циклогексил-L-валінат метансульфонат
494	505,2	2-[алліл(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
495	536,2	2-Аміно-ппропіонової кислоти <i>транс</i> -4-[2-карбамоіл-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-феніламіно]-циклогексильовий ефір;
496	513,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-(4-піридин-2-ілпіперазин-1-іл)бензамід;
497	539,2	2-[(2,3-дигідроксипропіл)(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
498	507,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)-(2-оксоетил)-аміно]бензамід;
499	441,1	2-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
500	442,1	2-[(2,3-дигідроксипропіл)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензойна кислота;
501	597,2	2-(ацетоксиметил)-2-(2-карбамоіл-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)феніламіно)-пропан-1,3-диіл-діацетат;
502	555,2	2-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]феніл}аміно)-2-(гідроксиметил)пропан-1,3-диіл-діацетат;

503	513,1	2-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]феніл}аміно)-3-гідрокси-2-(гідроксиметил)пропілацетат;
504	509,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)(2-гідроксиетил)-аміно]бензамід;
505	555,1	2-({4-[2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-(трифторметил)етил]феніл}-аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
506	550,3	2-({1-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропаноіл]піперидин-4-іл}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-бензамід;
507	501,2	2-[(1-ізонікотиноілпіперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
508	501,2	2-[(1-(піридин-3-ілкарбоніл)піперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
509	422,2	2-(1-азабіцикло[2,2,2]окт-3-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
510	460,1	2-[(3R)-1-(метилсульфоніл)піролідін-3-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
511	467,2	2-[(1-бета-аланілпіперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
512	493,2	2-[(1-пролілпіперидин-4-іл)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
513	424,2	2-[(3R)-1-ацетилпіролідін-3-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;

514	453,2	(3R)-3-[[2-(амінокарбоніл)-5-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)феніл]аміно}-N,N-диметилпіролідін-1-карбоксамід;
515	523,2	[[2-карбамоіл-5-(6,6-диметил-4-оксо-3-трифторметил-4,5,6,7-тетрагідро-індазол-1-іл)-феніл]-(<i>транс</i> -4-гідрокси-циклогексил)-аміно]-оцтова кислота;
516	419,2	2-[[4-(гідроксиметил)феніл]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
517	451,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[1R,3S)-3-гідроксициклопентил]аміно}бензамід;
518	451,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[1R,3R)-3-гідроксициклопентил]аміно}бензамід;
519	397,2	2-[[2R)-тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
520	505,2	2-[[<i>транс</i> -4-(аллілокси)циклогексил]аміно}-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
521	397,2	2-[[2S)-тетрагідрофуран-2-ілметил]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
522	473,2	2-[[1-ізонікотиноїлазетидін-3-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
523	473,2	2-[[1-(піридин-3-ілкарбоніл)азетидін-3-іл]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
524	509,2	2-[[1-(3-морфолін-4-ілпропаноіл)азетидін-3-іл]аміно}-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;

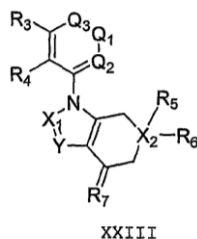
525	522,3	2-({1-[3-(4-метилпіперазин-1-іл)пропаноіл]азетидін-3-іл}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
526	401,1	2-[[3-(метилтіо)пропіл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
527	437,1	2-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-4-[(3R)-тетрагідрофуран-3-іламіно]бензамід;
528	385,2	2-[[1S)-2-метокси-1-метилетил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
529	396,2	2-(тетрагідро-2H-піран-2-іламіно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індол-1-іл)бензамід;
530	655,3	2-[[<i>транс</i> -4-(аллілокси)циклогексил](3,5-диметоксибензил)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
531	689,3	2-[[<i>транс</i> -4-(2,3-дигідроксипропокс)циклогексил](3,5-диметоксибензил)аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
532	404,1	4-{3-[(бензилокси)метил]-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл}бензамід;
533	448,2	2-({2-[(диметиламіно)сульфоніл]етил}аміно)-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
534	382,2	2-[(3S)-піролідін-3-іламіно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензаміда гідрохлорид;
535	424,2	2-[[1S)-1-ацетилпіролідін-3-іл]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
536	507,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[<i>транс</i> -4-(2-оксоетокси)циклогексил]аміно]-бензамід;

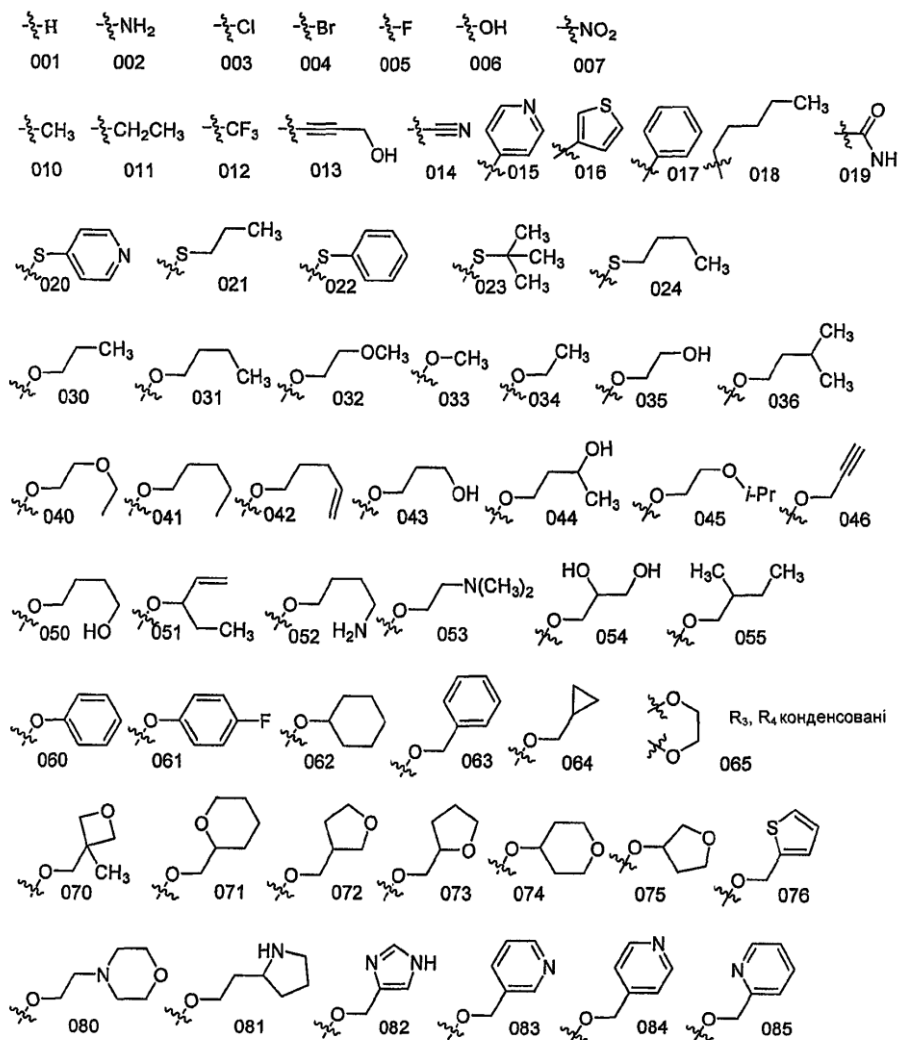
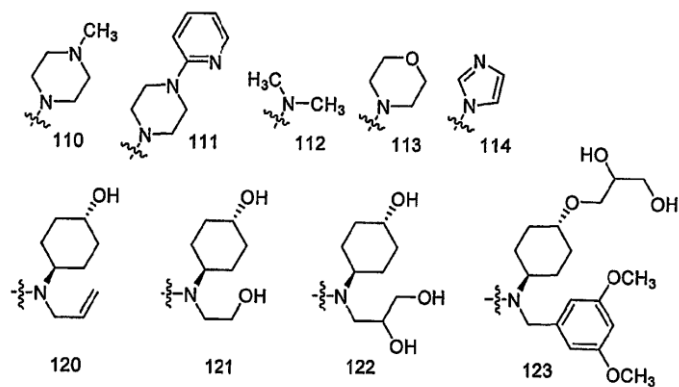
537	539,2	2-[[4-(2,3-дигідроксипропокси)циклогексил]аміно]-4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
538	516,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-({2-[(ізопропілсульфоніл)аміно]етил}аміно)-бензамід;
539	509,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[<i>транс</i> -4-(2-гідроксиетокси)циклогексил]аміно]-бензамід;
540	523,2	{[[<i>транс</i> -4-({2-(амінокарбоніл)-5-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]феніл}-аміно)циклогексил]окси}оцтова кислота;
541	550,1	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-({2-[(фенілсульфоніл)аміно]етил}аміно)бензамід;
542	490,2	2-[[2-(морфолін-4-ілсульфоніл)етил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)бензамід;
543	327,1	4-[3-(2-аміноетил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
544	451,1	2-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-4-{метил[(3R)-тетрагідрофуран-3-іл]аміно}бензамід;
545	439,1	2-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-4-[(2-метокси-1-метилетил)аміно]бензамід;
546	430	4-бром-2-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]бензамід;
547	425,2	4-(3-етил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл)-2-[[<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил]аміно]бензамід;
548	522,2	4-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1H-індазол-1-іл]-2-[[<i>транс</i> -4-{{(2E)-2-(гідроксиіміно)етил}окси}-циклогексил]аміно]бензамід;

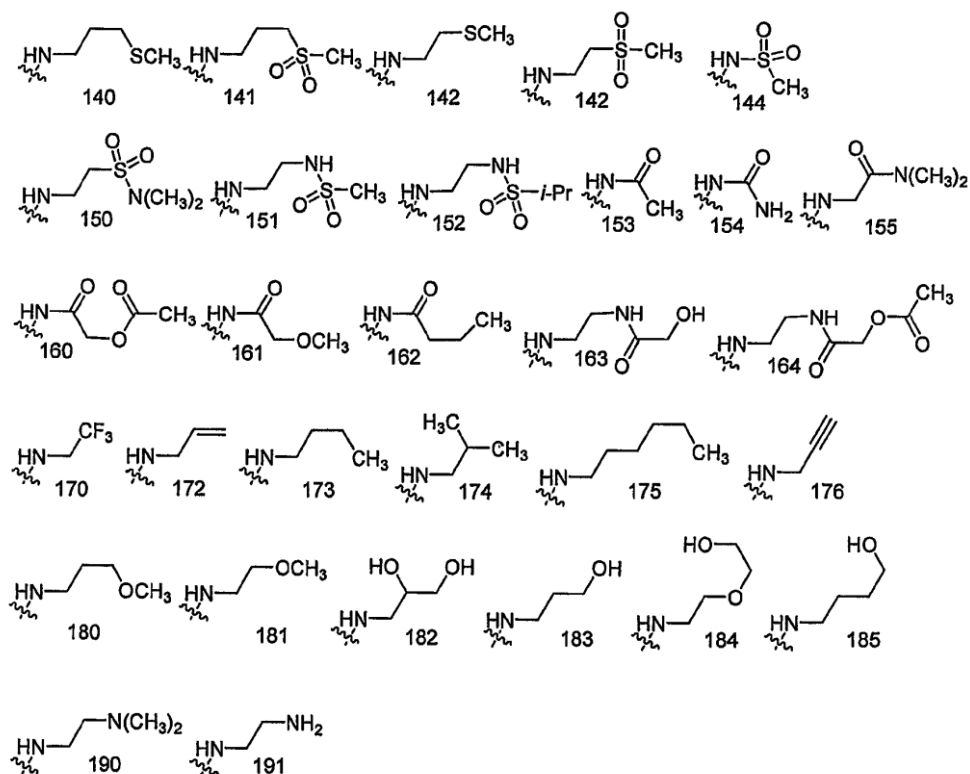
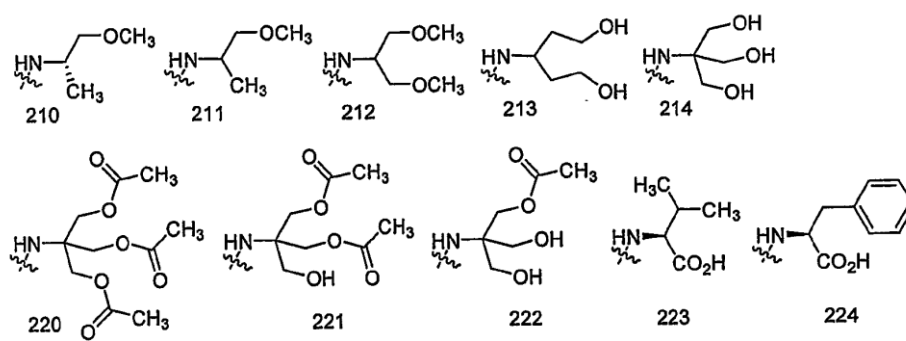
549	453,2	2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(3-ізобутил-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
550	437,2	4-(3-циклопропіл-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензамід;
551	426,2	4-[3-(амінометил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензаміда метансульфонат (сіль);
552	452,2	2-[(1-метил-2-оксо-2-піперидин-1-ілетил)аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
553	440,2	4-[3-(2-аміноетил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]бензамід;
554	439,2	2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(3-ізопропіл-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід;
555	437,1	2-[6,6-диметил-4-оксо-3-(трифторметил)-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-4-(тетрагідрофуран-3-іламіно)бензамід;
556	451,2	4-[3-(циклопропілметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]-2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-бензамід;
557	424,2	2-[(<i>транс</i> -4-гідроксициклогексил)аміно]-4-(2,3,6,6-тетраметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індол-1-іл)бензамід;
558	338,1	4-[3-(циклопропілметил)-6,6-диметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл]бензамід;
559	398,2	2-[[2-(диметиламіно)-2-оксоетил]аміно]-4-(3,6,6-триметил-4-оксо-4,5,6,7-тетрагідро-1Н-індазол-1-іл)бензамід.

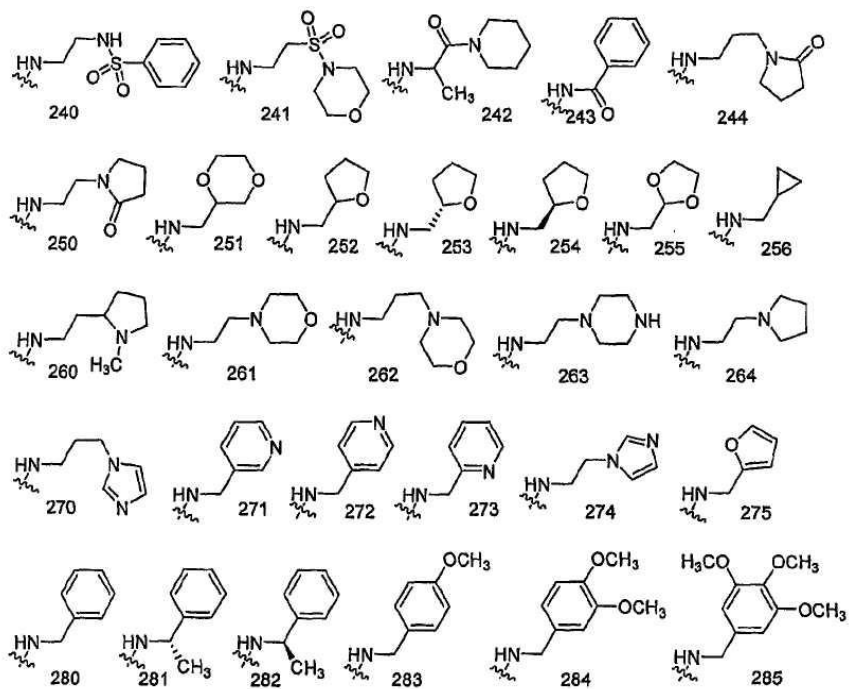
Приклад 47

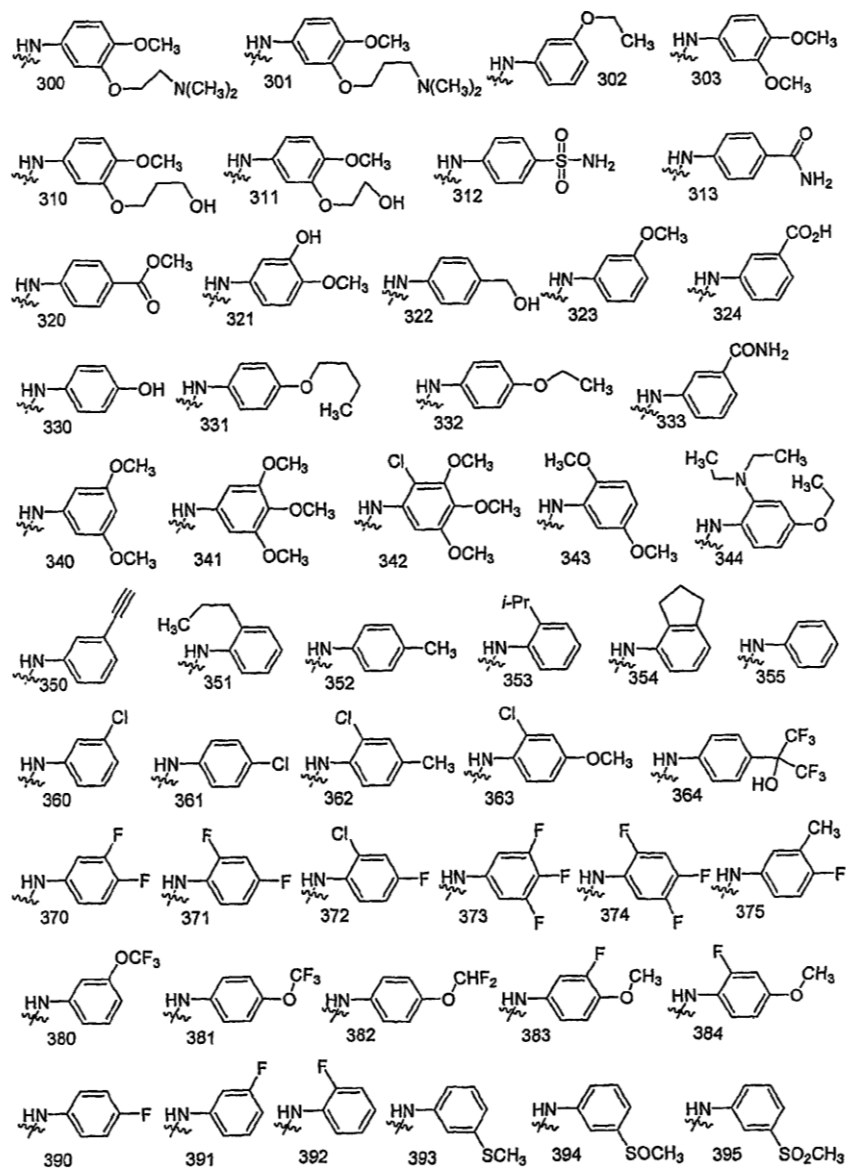
Додаткові сполуки за винаходом представлені формулою XXIII і мають замісники R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, Q₁, Q₂, Q₃, Y, X₁ і X₂, як перераховано в приведених нижче таблицях. Ці сполуки одержують по суті відповідно до методик, викладених в схемах 1-9 вище і описані в приведених вище прикладах.

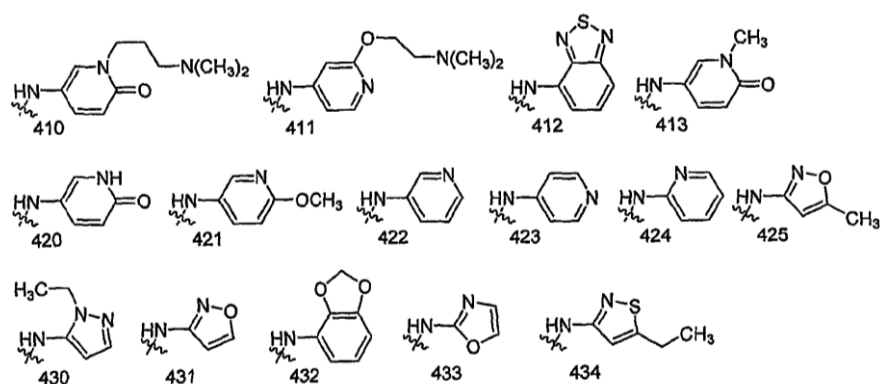
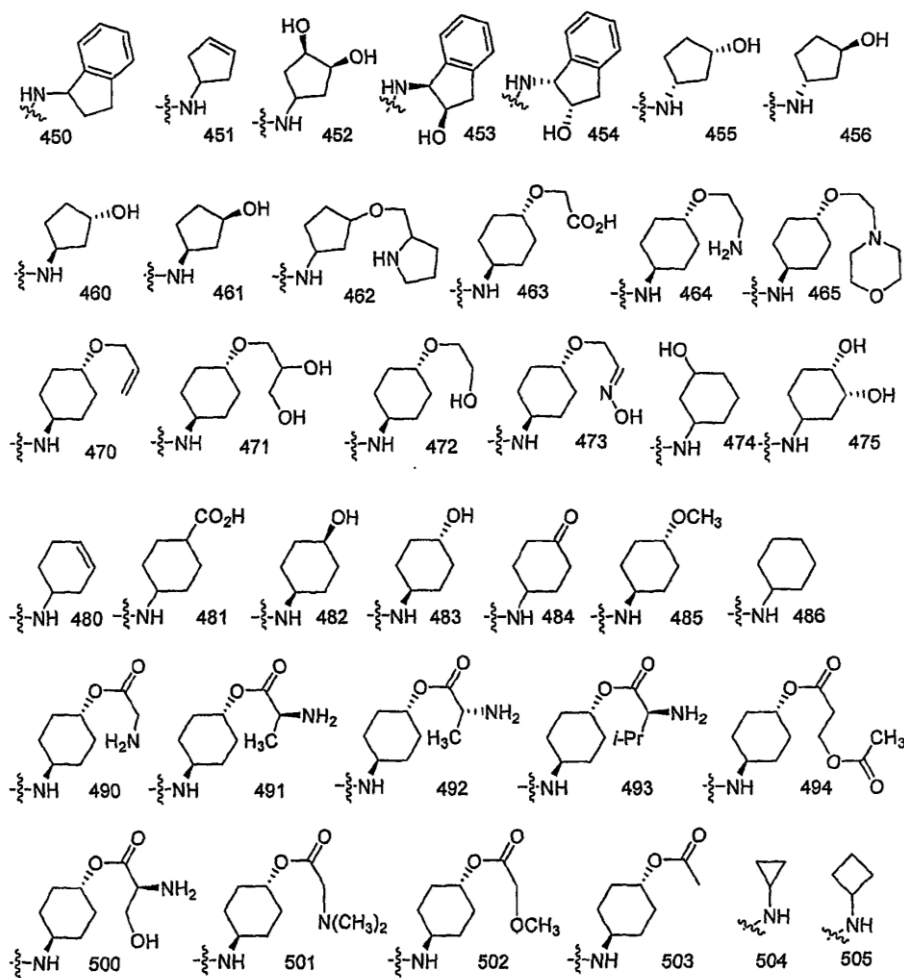


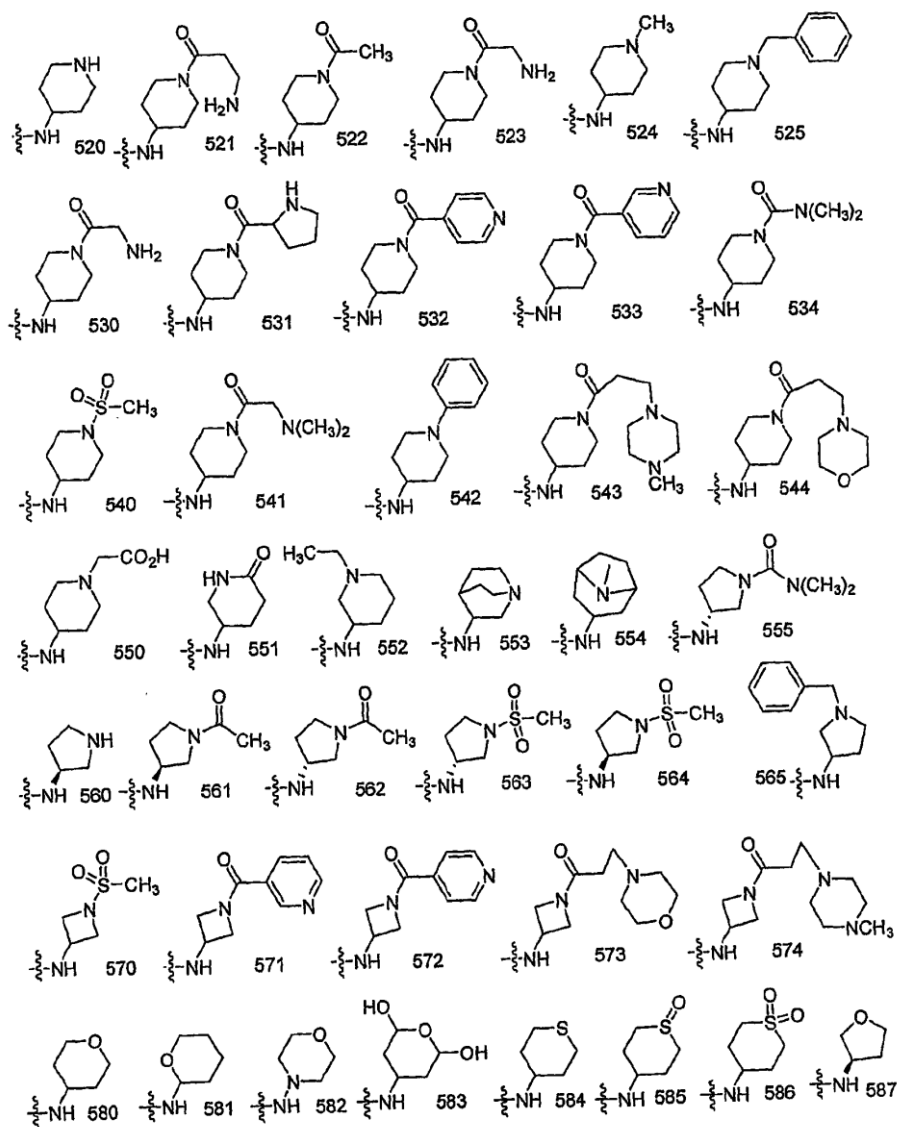
Таблиця А1. Підструктури і коди для R₃, R₄Таблиця А2. Підструктури і коди для R₃, R₄

Таблиця А3. Підструктури і коди для R₃, R₄Таблиця А4. Підструктури і коди для R₃, R₄

Таблиця А5. Підструктури і коди для R₃, R₄

Таблиця А6. Підструктури і коди для R₃, R₄

Таблиця А7. Підструктури і коди для R₃, R₄Таблиця А8. Підструктури і коди для R₃, R₄

Таблиця А9. Підструктури і коди для R₃, R₄

Таблиця В. Підструктури і коди для Q₁, Q₂, Q₃

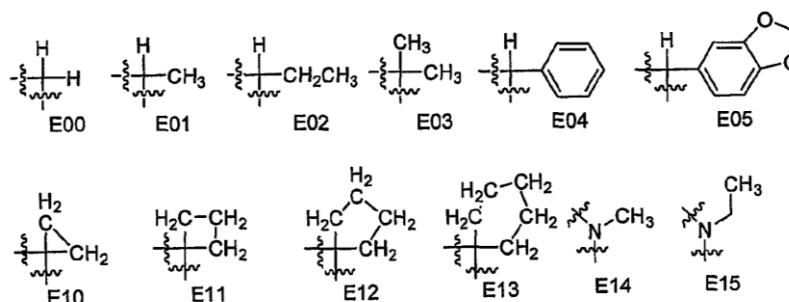
N	C-H	C-C≡N	C-CH ₃	C-NH ₂	C-CH ₂ CH ₃	C-CF ₃	C-Br	C-Cl	C-F
B00	B01	B02	B03	B04	B05	B06	B07	B08	B09
B10	B11	B12	B13	B14	B15	B16	B17		
B20	B21	B22	B23	B24	B25				
B30	B31	B32	B33	B34	B35				
B40	B41	B42	B43	B44	B45				

Таблиця С. Підструктури і коди для X₁, Y

N	C-H	C-CF ₃	C-CHF ₂	C-CH ₂ F	C-C≡N	C-NO ₂	C-Cl	C-Br	C-CH ₂ CF ₃	C-C≡CH
C00	C01	C02	C03	C04	C05	C06	C07	C08	C09	C10
C20	C21	C22	C23	C24	C25	C26	C27	C28	C29	
C30	C31	C32	C33	C34	C35	C36	C37			

Таблиця D. Підструктури і коди для R₇

							O	S
D00	D01	D02	D03	D04	D05	D06	D07	D08
D10	D11	D12						

Таблиця Е. Підструктури і коди для X₂ (R₅, R₆)

Біологічна оцінка

Приклад 48

Аналізи клітинної проліферації

Набір ракових клітинних ліній одержували з DCTP Tumor Repository, National Cancer Institute (Frederick, MD) або ATCC (Rockville, MD). Клітинні культури підтримували в середовищі Nucleon RPMI 1640 (Logan, UT) з додаванням 10% фетальної бичачої сироватки і 20мМ ГЕПЕС-буфера, кінцевий pH7,2, при 37°C в атмосфері 5% CO₂. Культури підтримували при субконфлюентній щільності. Ендотеліальні клітки аллантаїсної вени людини (HUVEC) купували у Clonetics, відділень Cambrex (Walkersville, MD). Культури ставили з криоконсервованих початкових культур, використовуючи середовище Clonetics EGM-2 з додаванням 20мМ ГЕПЕС, кінцевий pH7,2, при 37°C в атмосфері 5% CO₂.

Для аналізів проліферації клітки висівали з відповідним середовищем в 96-коміркові планшети при концентрації 1000-2500 кліток на комірку залежно від клітинної лінії і інкубували протягом ночі. На наступну добу у відповідні лунки додавали тестовану сполуку, розчин ДМСО (негативний контроль) або актиноміцин D (позитивний контроль) у вигляді 10х концентрованих початкових розчинів, приготованих у фосфатно-сольовому буферному розчині. Потім планшети з клітками інкубували протягом додаткових 2-5 діб залежно від клітинної лінії, щоб дати можливість проліферації. Для вимірювання щільності кліток в кожну лунку додавали 50мкл розчину WST-1 (Roche Applied Science, IN), розведеного 1:5 у фосфатно-сольовому буферному розчині, і клітки інкубували протягом додаткових 1-5 год., знову ж таки, залежно від клітинної лінії. Оптичну щільність визначали для кожної лунки при 450нм, використовуючи прочитуючий пристрій для планшетів Tecan GeniosPro (RTP, NC). Відсоток клітинного зростання визначали шляхом порівняння клітинного зростання у присутності тестованих сполук з клітинами, обробленими носієм ДМСО (контроль, 100% зростання), і з клітинами, обробленими актиноміцином D (10мкМ, 0% зростання).

Відразу після визначення WST-1 середовище видаляли з клітинних ліній PC-3, NCI-H460 і HUVEC, і планшети зберігали при -80°C. Викорис-

товуючи ці аналітичні планшети, визначали відносні кількості ДНК в кожній лунці, використовуючи аналітичний набір для ДНК Syquant від R&D Systems (Eugene, OR), слідуючи вказівкам виробника. Результати для кожної обробки сполукам порівнювали з контролем носія ДМСО (100%) і з клітками, обробленими 10мкМ актиноміцином D (0%).

Деякі зразкових сполук, корисних в способах за винаходом, перераховано нижче. Продемонстрований діапазон їхньої інгібіторної активності протиклітинної проліферації PC-3, де +++ позначено значення IC₅₀, яке складає менше 0,5мкМ ++ між 0,5 і 5мкМ + між 5 і 50мкМ.

Сполука 70	+	Сполука 103	++
Сполука 72	++	Сполука 27	+++
Сполука 74	+	Сполука 104	+++
Сполука 76	++	Сполука 105	+
Сполука 77	+	Сполука 106	++
Сполука 81	+++	Сполука 108	+++
Сполука 82	++	Сполука 110	+
Сполука 84	++	Сполука 112	+
Сполука 93	++	Сполука 113	+++
Сполука 94	+	Сполука 114	+++
Сполука 5	++	Сполука 31	+++
Сполука 53	+	Сполука 116	+++
Сполука 55	++	Сполука 117	+++
Сполука 97	+++	Сполука 121	++
Сполука 98	+++	Сполука 123	++
Сполука 99	+	Сполука 124	+++
Сполука 100	+++	Сполука 127	+++
Сполука 19	+++	Сполука 129	++
Сполука 101	++	Сполука 133	+
Сполука 102	+	Сполука 136	

Приклад 49

Визначення спорідненості до HSP-90 (білок теплового шоку 90)

Спорідненість тестованих сполук до HSP-90 визначали, який описано нижче:

Білкові суміші, одержані з тканин різних органів (наприклад: селезінки, печінки і легені) оборотно пов'язували з пуриною афінною колонкою для уловлювання білків, що зв'язують пурини, зокрема HSP-90. Пуринову афінну колонку промива-

ли кілька разів, а потім елюювали 20мкМ, 100мкМ і 500мкМ тестованої сполуки. Сполуки формули I елюють HP-90 залежно від дози в порівнянні з контрольною елюцією з використанням диметилсульфоксиду. Профіль елюції сполук формули I визначали за допомогою одновимірного електрофореза в ДСН-поліакріламідном гелі. Гелі окрашували флуоресцентним фарбником, таким як Sypro Ruby (високочутливий флуоресцентний білковий фарбник, який може легко виявити менш ніж 1фмоль сумарного білку, тобто менше ніж 0,04нг для білка 40кДа) або нітрат срібла. Гелі візуалізували, використовуючи стандартний плоский пристрій для візуалізації гелів, і кількість білка оцінювали за допомогою денситометрії. Визначали відсоток білка HSP-90, елюйованого з колонки при кожній концентрації, і значення IC_{50} обчислювали на підставі цих даних. Ідентичність смуги, що містить HSP-90, визначали шляхом білкового секвенування, використовуючи мас-спектроскопію.

Сполука за винаходом є інгібіторами HSP-90 (білка теплового шоку 90). Декілька зразкових сполук, корисних в способах за винаходом, перераховано нижче. Продемонстрований діапазон їхньої відносної спорідненості до скріплення HSP-90, де +++ позначає дуже високе ++ високе і + помірне.

Сполука 30	++	Сполука 55	++
Сполука 70	+	Сполука 96	+++
Сполука 73	+	Сполука 98	+++

Сполука 75	+++	Сполука 99	++
Сполука 76	+++	Сполука 102	++
Сполука 77	++	Сполука 103	++
Сполука 78	+	Сполука 105	++
Сполука 79	+	Сполука 34	++
Сполука 80	+	Сполука 107	++
Сполука 83	+++	Сполука 109	++
Сполука 86	++	Сполука 111	+++
Сполука 87	++	Сполука 115	+++
Сполука 88	++	Сполука 32	+++
Сполука 91	++	Сполука 117	+++
Сполука 92	++	Сполука 121	+++
Сполука 94	++	Сполука 131	++
Сполука 50	+++	Сполука 132	+++
Сполука 53	++	Сполука 133	++
Сполука 95	+++	Сполука 134	++
Сполука 54	+	Сполука 135	+++

Винахід, а також шлях і спосіб його отримання і застосування, тепер описані в повніших, чіткіших, стислих і точних виразах, щоб дати можливість будь-якому фахівцю в тій області техніки, до якої він належить, для його отримання і застосування. Повинно бути зрозуміло, що в приведеному вище описі описані переважні втілення винаходу, і що можливі модифікації без відхилення від суті або об'єму винаходу, який викладений у формулі винаходу. Щоб особливо підкреслити і чітко заявити суть винаходу, розглянуту у винаході, приведена нижче формула винаходу закінчує даний опис.