

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **046635**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2024.04.01

(21) Номер заявки
202290731

(22) Дата подачи заявки
2020.11.27

(51) Int. Cl. **C07D 231/56** (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)
C07D 209/44 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01)

(54) **СОЕДИНЕНИЕ, СОДЕРЖАЩЕЕ БЕНЗОЛЬНОЕ КОЛЬЦО, И ЕГО ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) **201911203127.2**

(32) **2019.11.29**

(33) **CN**

(43) **2022.09.19**

(86) **PCT/CN2020/132418**

(87) **WO 2021/104486 2021.06.03**

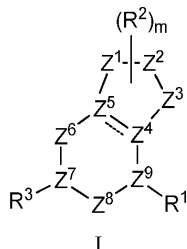
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**УХАНЬ ЛЛ САЙЕНС ЭНД
ТЕКНОЛОДЖИ ДЕВЕЛОПМЕНТ
КО., ЛТД. (CN)**

(72) Изобретатель:
**Лоу Цзюнь, Чэнь Юнкай, Чжан
Ихань, Го Сяодань, Цянь Лина, Лю
Ли, Пэн Вэй, Жун Фэй, Ван Чаодун
(CN)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(56) CN-A-107848974
CN-A-109415321
US-A1-20160271131
WO-A2-2010066629
CN-A-104812393

(57) Предложено содержащее бензольное кольцо соединение, представленное формулой I, его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер, его изотопное соединение, его кристаллическая форма, оксид его азота и его сольват или сольват его фармацевтически приемлемой соли. Соединение обладает высокой антагонистической активностью в отношении P2X4, хорошей селективностью, низкой токсичностью и хорошей стабильностью при метаболизме.



046635 **B1**

046635 **B1**

Настоящая заявка испрашивает приоритет на основании заявке на патент Китая № 201911203127.2, поданной 29 ноября 2019 г., которая включена в настоящий документ посредством ссылки в полном объеме.

Область техники

Настоящее изобретение относится к соединению, содержащему бензольное кольцо, и его применению.

Уровень техники

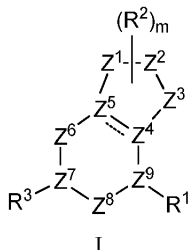
Рецепторы АТФ подразделяются на два основных семейства: P2Y-пуринорецепторы и P2X-пуринорецепторы на основе молекулярной структуры, механизма трансдукции и фармакологических свойств. P2X-пуринорецепторы представляют собой семейство АТФ-зависимых катионных каналов, и было клонировано несколько подтипов, включая шесть гомомерных рецепторов (P2X1, P2X2, P2X3, P2X4, P2X5 и P2X7) и три гетеромерных рецептора (P2X2/3, P2X4/6 и P2X1/5). Рецептор P2X4 является единственным подтипом в текущем семействе P2X, кристаллическая структура которого была разрешена с разрешением, равным 2,8 Å, и было обнаружено, что P2X4 является наиболее проницаемым подтипом P2X для Ca²⁺.

Кашель является основным симптомом респираторных заболеваний и наблюдается у 70-80% амбулаторных пациентов респираторного отделения. С ростом распространенности хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и т.д. также растет спрос на лечение кашля, поскольку он является основным симптомом большинства заболеваний дыхательных путей. Кашель, как защитный нервный рефлекс организма, полезен для удаления дыхательных выделений и вредных факторов. Однако частый и сильный кашель серьезно повлияет на работу, жизнь и социальную активность пациентов.

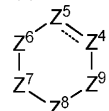
Показаниями к применению исследуемых в настоящее время препаратов, связанных с мишенью P2X4, в основном являются невропатическая боль или воспаление, а информация о препаратах, связанных с показаниями к кашлю, не изучена. Кроме того, на рынке нет лекарств, которые ингибируют путь P2X4 для лечения многочисленных состояний, включая хронический кашель. Следовательно, разработка новых соединений, способных ингибировать активность P2X4, имеет большое значение для лечения заболеваний.

Краткое описание

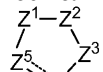
Техническая проблема, которую решает настоящее изобретение, заключается в том, что существующий антагонист P2X4 имеет однородную структуру, соответственно, в настоящем изобретении предложено содержащее бензольное кольцо соединение и его применение. Соединение обладает высокой антагонистической активностью в отношении P2X4, относительно хорошей селективностью, низкой токсичностью и хорошей метаболической стабильностью. В настоящем описании представлено содержащее бензольное кольцо соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение



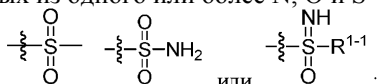
где представляет собой одинарную связь или двойную связь;



представляет собой бензольное кольцо, "6-членное гетероалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "6-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";

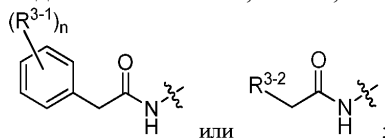


R¹ представляет собой

R¹⁻¹ представляет собой галоген, гидроксил, amino, -NHR¹⁻¹⁻⁴, -N(R¹⁻¹⁻⁵)(R¹⁻¹⁻⁶), C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более R¹⁻¹⁻¹, C₃-C₆-циклоалкил, замещенный од-

ним или более R^{1-1-2} или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{1-1-3} ;

R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} и R^{1-1-6} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^3 представляет собой

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^{3-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-2} или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} , R^{3-2-2} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

m равен 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-4} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-5} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-7} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} , R^{2-1-6} , R^{2-1-7} и R^{2-1-8} независимо представляют собой оксо, гидроксил, амина, карбоксил, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-3} и R^{2-6} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ или C_1 - C_6 -алкокси;

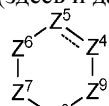
R^{2-4-1} и R^{2-4-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-7} независимо представляет собой галоген;

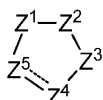
R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

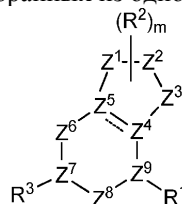
В определенном варианте реализации в указанном выше соединении, содержащем бензольное кольцо, представленном формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомере, его таутомере или его изотопном соединении некоторые группы имеют следующие определения, а определения неуказанных групп являются такими, как описано в любых из вышеуказанных вариантов реализации (здесь и далее обозначаемых как "в определенном варианте реализации" в соответствующем абзаце).



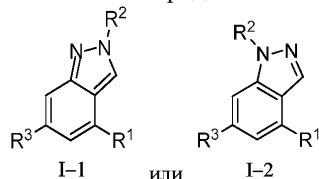
представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N".



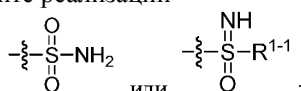
В определенном варианте реализации $\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{Z}^4-\text{Z}^5$ представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S".



В определенном варианте реализации I представляет собой

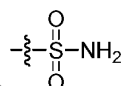


В определенном варианте реализации



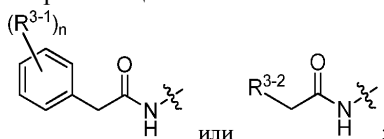
R^1 представляет собой

R^{1-1} представляет собой C_1-C_6 -алкил.



В определенном варианте реализации R^1 представляет собой

В определенном варианте реализации



R^3 представляет собой

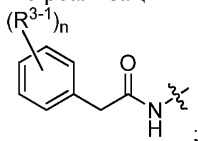
n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, C_3-C_6 -циклоалкил или C_1-C_6 -алкокси, замещенный C_1-C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген или гидроксил.

В определенном варианте реализации



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации m равен 0 или 1.

В определенном варианте реализации

R^2 представляет собой галоген, циано, C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

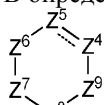
R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3-C_6 -циклоалкил, "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или

$-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{2-1-5}$,
 R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, amino, галоген, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$,
замещенный одним или более галогеном, $-\text{OR}^{2-1-1-1}$ или $-\text{N}(\text{R}^{2-1-1-2})(\text{R}^{2-1-1-3})$;
 $\text{R}^{2-1-1-1}$, $\text{R}^{2-1-1-2}$ и $\text{R}^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;
 R^{2-1-2} независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ или $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$;
 R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ или $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$;
 R^{2-1-5} независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$ или $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$;
 R^{2-3} и R^{2-6} независимо представляют собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;
 R^{2-4} независимо представляет собой галоген;
 R^{2-7} независимо представляет собой галоген;
 R^{2-2} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$, фенил или фенил, замещенный одним или
более R^{2-2-1} ;
 R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

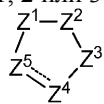
В определенном варианте реализации

R^2 представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-алкил}$, замещенный одним R^{2-1} или $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$;
 R^{2-1} независимо представляет собой галоген, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$, фенил, замещенный одним или более
 R^{2-1-1} или $-\text{OR}^{2-1-2}$; R^{2-1-1} независимо представляет собой amino, галоген, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, за-
мещенный одним или более галогеном или $-\text{OR}^{2-1-1-1}$; $\text{R}^{2-1-1-1}$ независимо представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;
 R^{2-1-2} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$.

В определенном варианте реализации

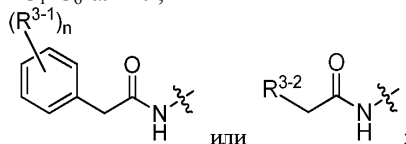


представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N";



представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, вы-
бранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гете-
роатома, выбранных из одного или более N, O и S";

R^1 представляет собой $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{NH}_2$ или $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{1-1}$;
 R^{1-1} представляет собой $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$;



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$ или $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$,
замещенный $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкокси}$;

R^{3-2} представляет собой $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$, замещенный одним или более R^{3-2-1} или "5-6-членный
гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный
одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген или гидроксил;

m равен 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой галоген, циано, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_{10}\text{-алкил}$, замещенный одним или более R^{2-1} ,
 $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$, $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-алкенил}$, замещенный одним или более R^{2-7} , $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$,
замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома,
выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом,
выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома,
выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , фенил, замещенный одним
или более R^{2-4} или $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, $\text{C}_3\text{-C}_6\text{-циклоалкил}$, "4-6-членный гетеро-
циклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, за-
мещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, вы-
бранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-\text{OR}^{2-1-2}$, $-\text{N}(\text{R}^{2-1-3})(\text{R}^{2-1-4})$ или
 $-\text{S}(=\text{O})_2-\text{R}^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, amino, галоген, $-\text{CN}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$, $\text{C}_1\text{-C}_6\text{-алкил}$,
замещенный одним или более галогеном, $-\text{OR}^{2-1-1-1}$ или $-\text{N}(\text{R}^{2-1-1-2})(\text{R}^{2-1-1-3})$; $\text{R}^{2-1-1-1}$, $\text{R}^{2-1-1-2}$ и $\text{R}^{2-1-1-3}$ незави-

симо представляют собой C₁-C₆-алкил;

R²⁻¹⁻² независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻³ и R²⁻¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻³ и R²⁻⁶ независимо представляют собой C₁-C₆-алкил;

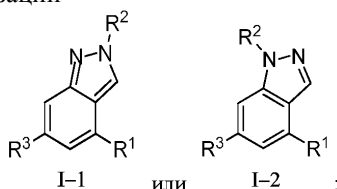
R²⁻⁴ независимо представляет собой галоген;

R²⁻⁷ независимо представляет собой галоген;

R²⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R²⁻²⁻¹;

R²⁻²⁻¹ независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации



R¹ представляет собой

R³ представляет собой

n равен 1;

R³⁻¹ представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R² представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-алкил, замещенный одним R²⁻¹, или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹ независимо представляет собой галоген, C₃-C₆-циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻¹ или -OR²⁻¹⁻²;

R²⁻¹⁻¹ независимо представляет собой амино, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном или -OR²⁻¹⁻¹⁻¹;

R²⁻¹⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

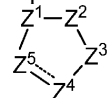
R²⁻¹⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил.

В определенном варианте реализации Z⁴ представляет собой углерод.

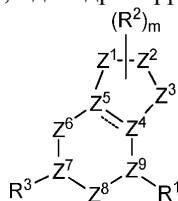
В определенном варианте реализации Z⁵ представляет собой углерод.



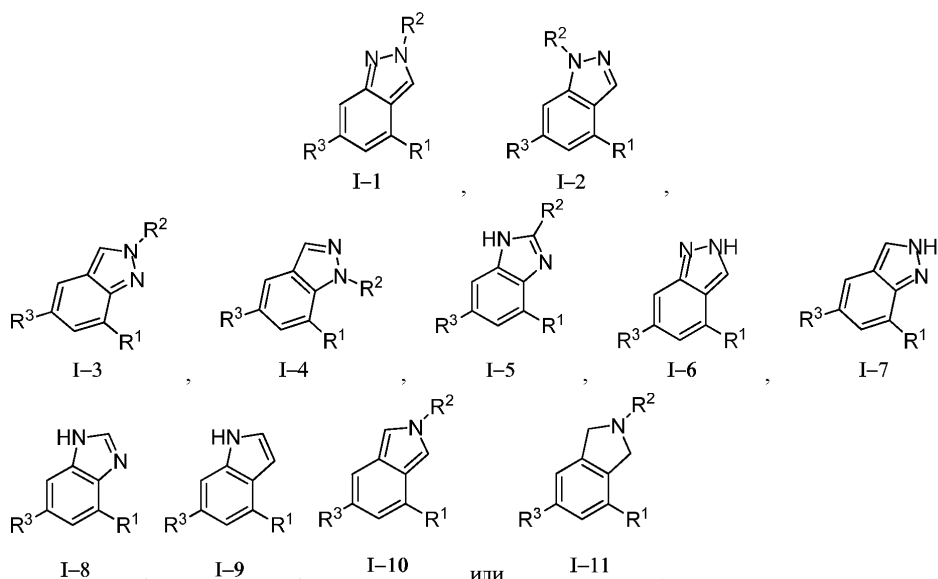
В определенном варианте реализации, когда представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере пиррольное кольцо, пиразольное кольцо или имидазольное кольцо.



В определенном варианте реализации, когда представляет собой "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере 2,5-дигидропиррольное кольцо.



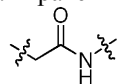
В определенном варианте реализации I представляет собой, например,



В определенном варианте реализации, когда R^{1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил и в другом примере метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

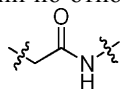
В определенном варианте реализации, когда n равен 1 или 2, R^{3-1} могут независимо находиться в

орто-, мета- или параположении по отношению к



и также могут независимо находиться в ор-

тоположении по отношению к



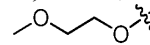
В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил и в другом примере метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

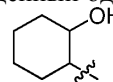
В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкокси и в другом примере метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкокси и в другом примере метокси, этокси, *n*-пропокси, изопропокси, *n*-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси представляет собой, например,



В определенном варианте реализации, когда R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Когда R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или



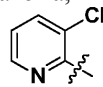
более R^{3-2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним R^{3-2-1} представляет собой, например,

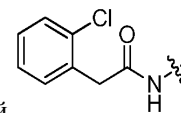
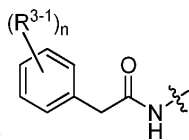
В определенном варианте реализации, когда R^{3-2-3} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-2} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере пиридинил.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-2} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более

N, O и S" замещенный одним R^{3-2-3} , представляет собой, например,





В определенном варианте реализации может представлять собой

В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил представляет собой, например, C_1 - C_6 -алкил, в другом примере C_1 - C_5 -алкил и в еще одном примере метил,



этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или

В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_1 - C_{10} -алкил представляет собой, например, C_1 - C_6 -алкил, в другом примере C_1 - C_4 -алкил, в еще одном примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере метил, этил, изопропил или изобутил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5 или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", в другом примере тетрагидрофуранил, морфолинил или тетрагидропиранил и в еще одном примере тетрагидрофуранил-2-ил, тетрагидрофуранил-3-ил, морфолин-1-ил или тетрагидропиранил-4-ил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного или более N, O и S, в другом примере пиридинил и в еще одном примере пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

В определенном варианте реализации R^{2-1-1} могут независимо находиться в орто-, мета- или параположении по отношению к фенилу.

В определенном варианте реализации R^{2-1-6} могут независимо находиться в орто-, мета- или параположении по отношению к 6-членному гетероарилу.

В определенном варианте реализации R^{2-1-6} могут независимо находиться в орто- или метаположении по отношению к 5-членному гетероарилу.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор или хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил, в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере метил или изопропил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

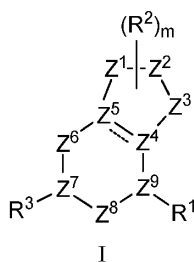
В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил, в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере метил или изопропил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, C_1 - C_6 -алкил, замещенный множеством галогенов, представляет собой, например, трифторметил.

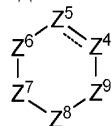
В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-6} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

В определенном варианте реализации, когда $R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил, в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере метил.

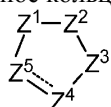
В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил, в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере метил или изопропил.



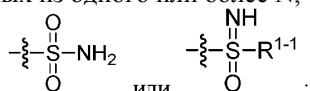
где $Z^5=Z^4$ представляет собой одинарную связь или двойную связь;



представляет собой бензольное кольцо, "6-членное гетероалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "6-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



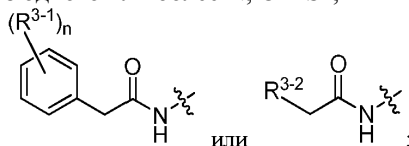
представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^1 представляет собой

R^{1-1} представляет собой галоген, гидроксил, амина, $-\text{NHR}^{1-1-4}$, $-\text{N}(\text{R}^{1-1-5})(\text{R}^{1-1-6})$, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-1-2} или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{1-1-3} ;

R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} и R^{1-1-6} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^3 представляет собой

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^{3-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-2} или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} , R^{3-2-2} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

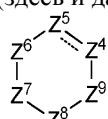
m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой оксо, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-4} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-5} или $-(\text{C}=\text{O})-\text{R}^{2-2}$;

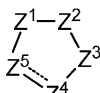
R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-7} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-\text{OR}^{2-1-2}$, $-\text{N}(\text{R}^{2-1-3})(\text{R}^{2-1-4})$

или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$,
 R^{2-1-1} , R^{2-1-6} , R^{2-1-7} и R^{2-1-8} независимо представляют собой оксо, гидроксил, amino, карбоксил, галоген, $-CN$, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;
 $R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил;
 R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;
 R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;
 R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;
 R^{2-3} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил;
 R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ или C_1-C_6 -алкокси;
 R^{2-4-1} и R^{2-4-2} независимо представляют собой водород, C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;
 R^{2-2} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ; R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации в указанном выше соединении, содержащем бензольное кольцо, представленном формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомере, его таутомере или его изотопном соединении некоторые группы имеют следующие определения, а определения неуказанных групп являются такими, как описано в любых из вышеуказанных вариантов реализации (здесь и далее обозначаемых как "в определенном варианте реализации" в соответствующем абзаце).

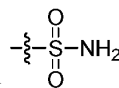
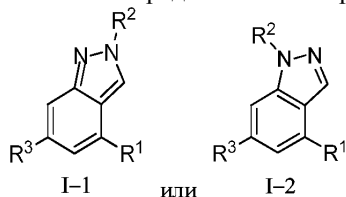


представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N".



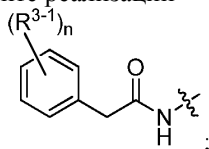
В определенном варианте реализации представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S".

В определенном варианте реализации соединение формулы I представляет собой



В определенном варианте реализации R^1 представляет собой

В определенном варианте реализации



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации R^2 представляет собой пиано, C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$.

В определенном варианте реализации R^2 представляет собой C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -алкил, замещенный одним R^{2-1} или C_3-C_6 -циклоалкил.

В определенном варианте реализации

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$.

R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, галоген, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил.

В определенном варианте реализации

R^{2-1} независимо представляет собой галоген, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} или $-OR^{2-1-2}$;

R^{2-1-1} представляет собой галоген;

R^{2-1-2} представляет собой C_1-C_6 -алкил.

В определенном варианте реализации R^{2-3} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил.

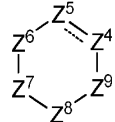
В определенном варианте реализации R^{2-4} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации

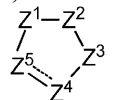
R^{2-2} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации

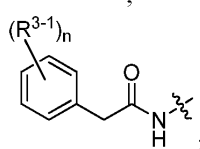
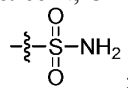


представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N";



представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";

R^1 представляет собой



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой циано, C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, галоген, $-OR^{2-1-1}$ или $-N(R^{2-1-2})(R^{2-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

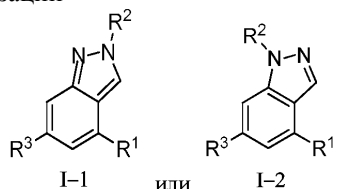
R^{2-3} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой галоген;

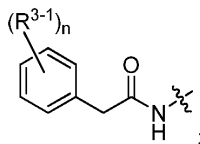
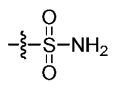
R^{2-2} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации



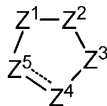
R^1 представляет собой



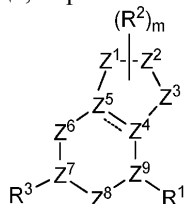
R^3 представляет собой

n равен 1;

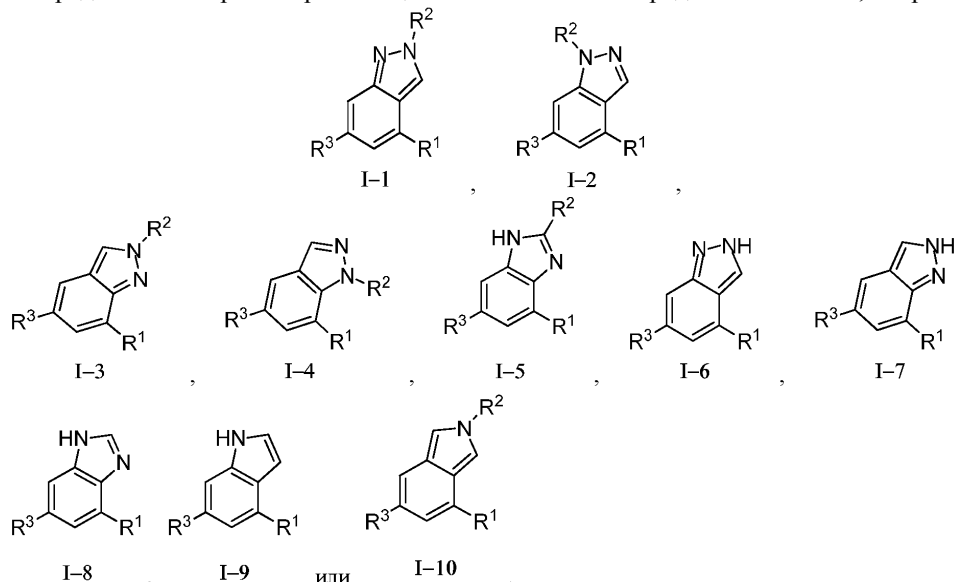
R^{3-1} представляет собой галоген;
 m равен 0 или 1;
 R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним R^{2-1} или C_3 - C_6 -циклоалкил;
 R^{2-1} независимо представляет собой галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} или $-OR^{2-1-2}$;
 R^{2-1-1} представляет собой галоген;
 R^{2-1-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил.



В определенном варианте реализации, когда Z^1-Z^2 представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере пиррольное кольцо, пиразольное кольцо или имидазольное кольцо.



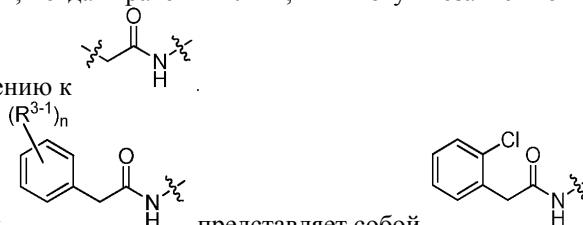
В определенном варианте реализации I представляет собой, например,



В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда n равен 1 или 2, R^{3-1} могут независимо находиться в

орто-, мета- или параположении по отношению к



В определенном варианте реализации представляет собой

В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил представляет собой, например, C_1 - C_6 -алкил, в другом примере C_1 - C_5 -алкил, и в еще одном примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или

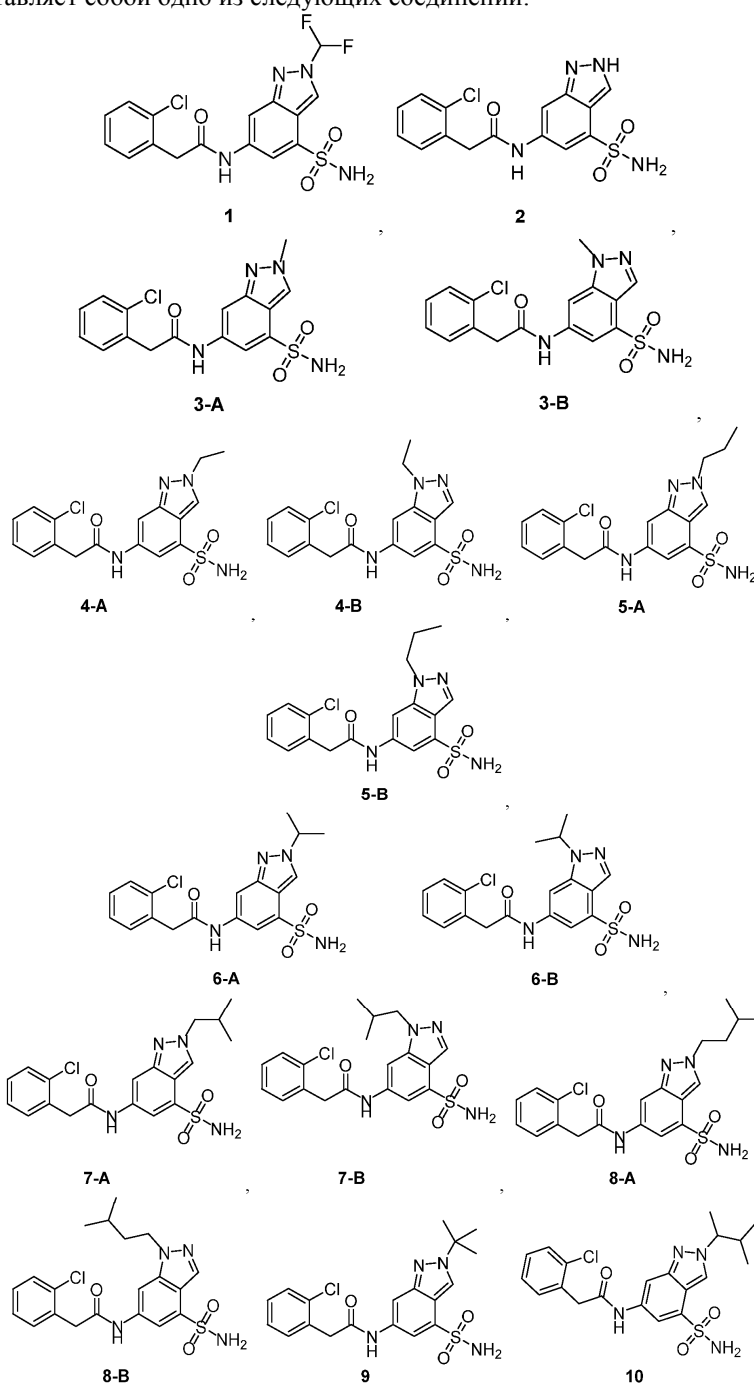


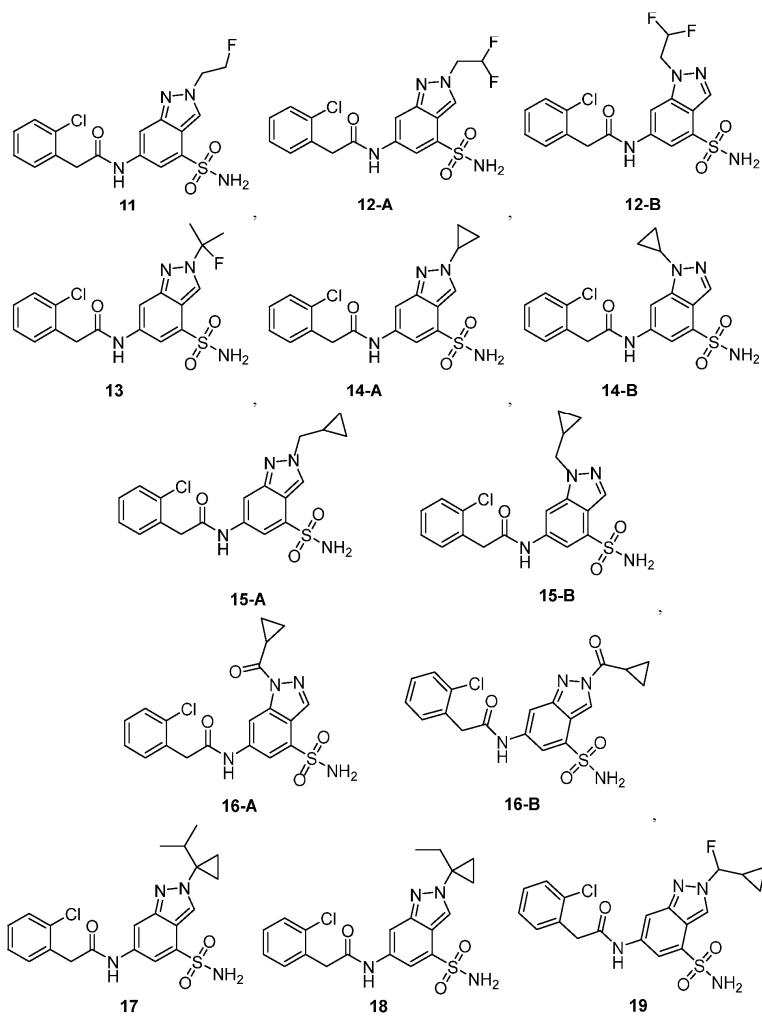
В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_1 - C_{10} -алкил представляет собой, например, C_1 - C_6 -алкил, в другом примере C_1 - C_4 -алкил, в еще одном примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в

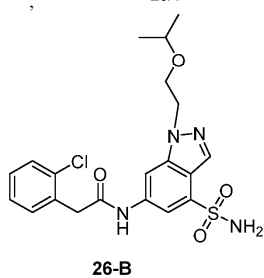
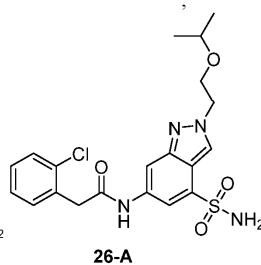
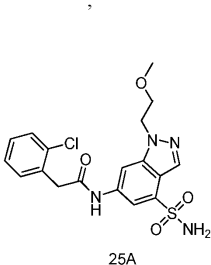
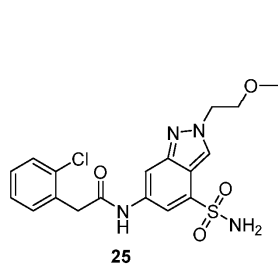
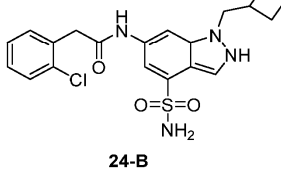
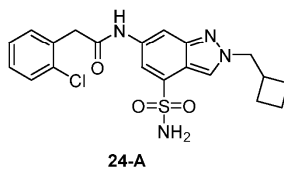
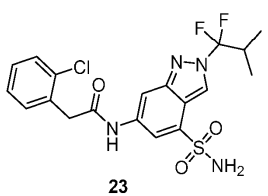
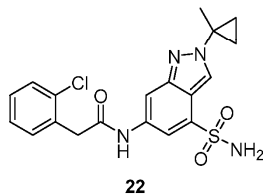
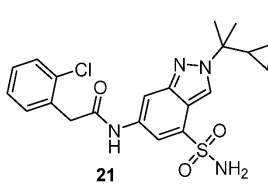
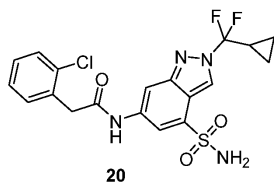
В определенном варианте реализации R^{2-2-1} могут независимо находиться в орто-, мета- или пара-положении по отношению к фенилу.

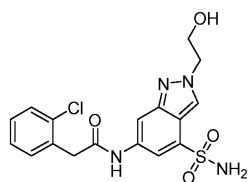
В определенном варианте реализации, когда R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

В определенном варианте реализации содержащее бензольное кольцо соединение, представленное формулой I, представляет собой одно из следующих соединений:

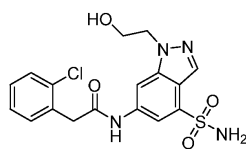




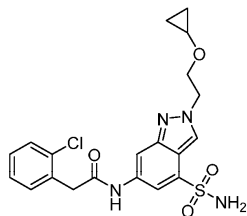




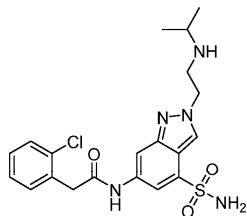
27-A



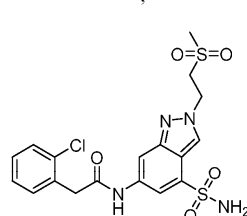
27-B



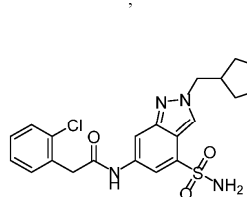
28



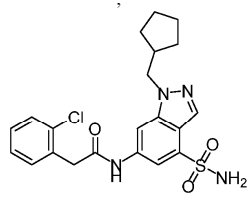
29



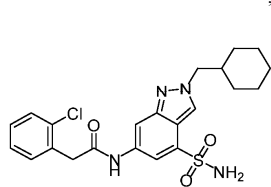
30



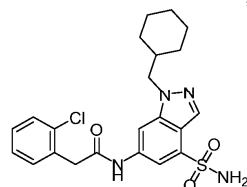
31-A



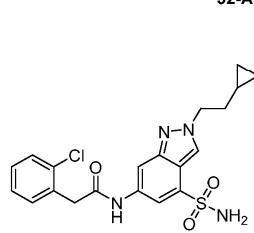
31-B



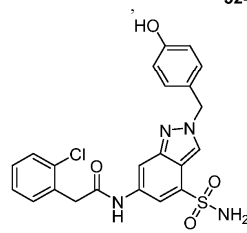
32-A



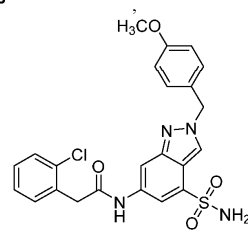
32-B



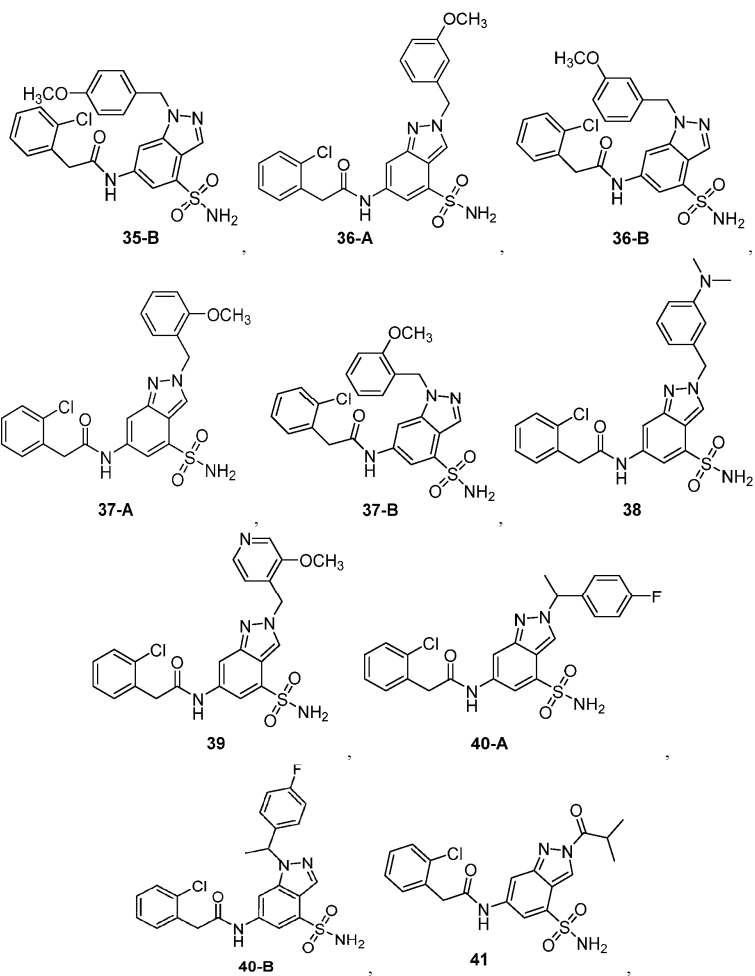
33

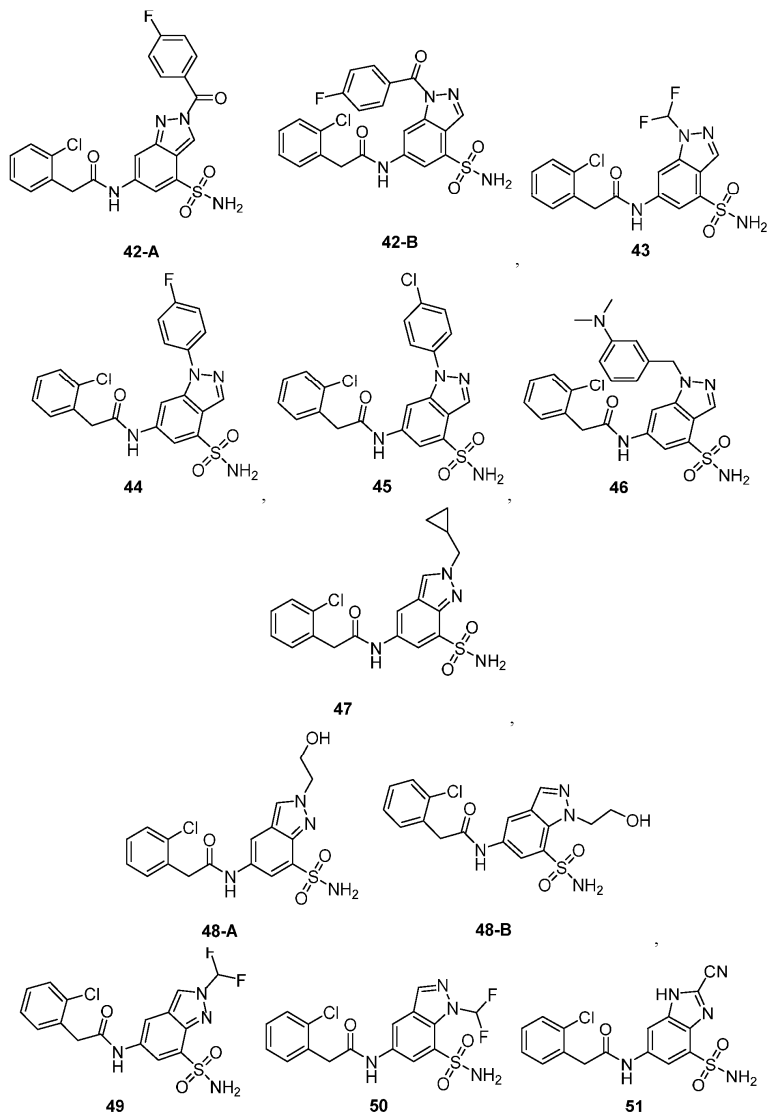


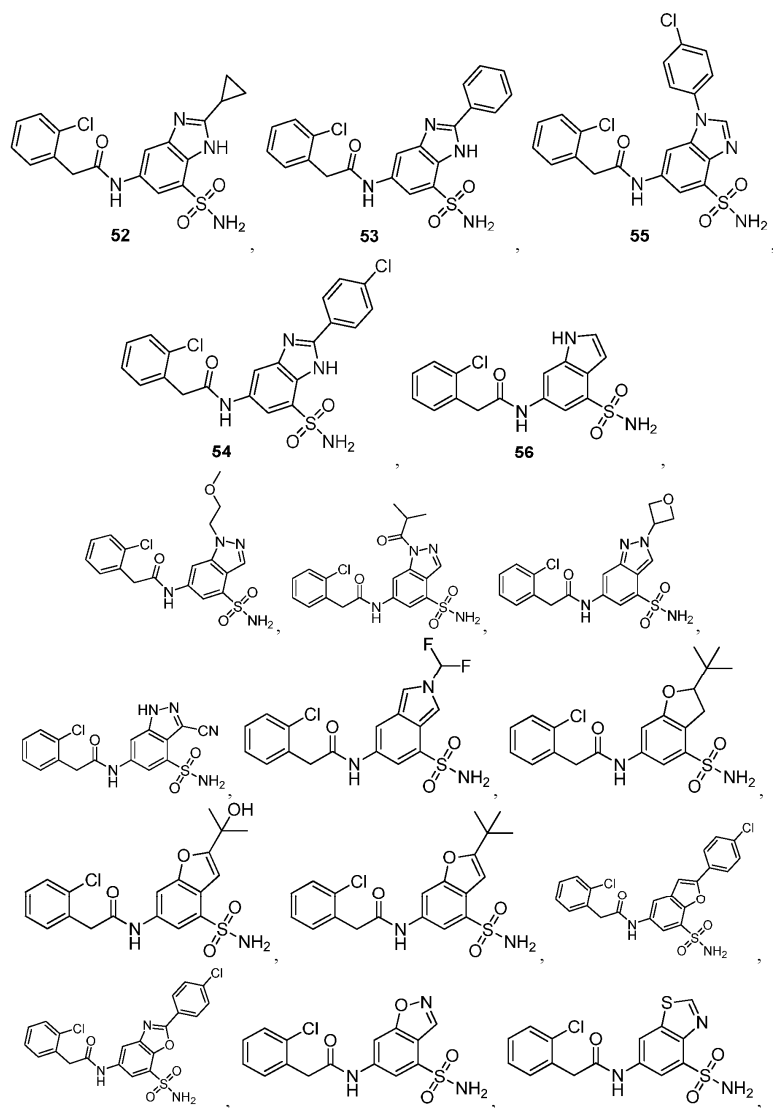
34

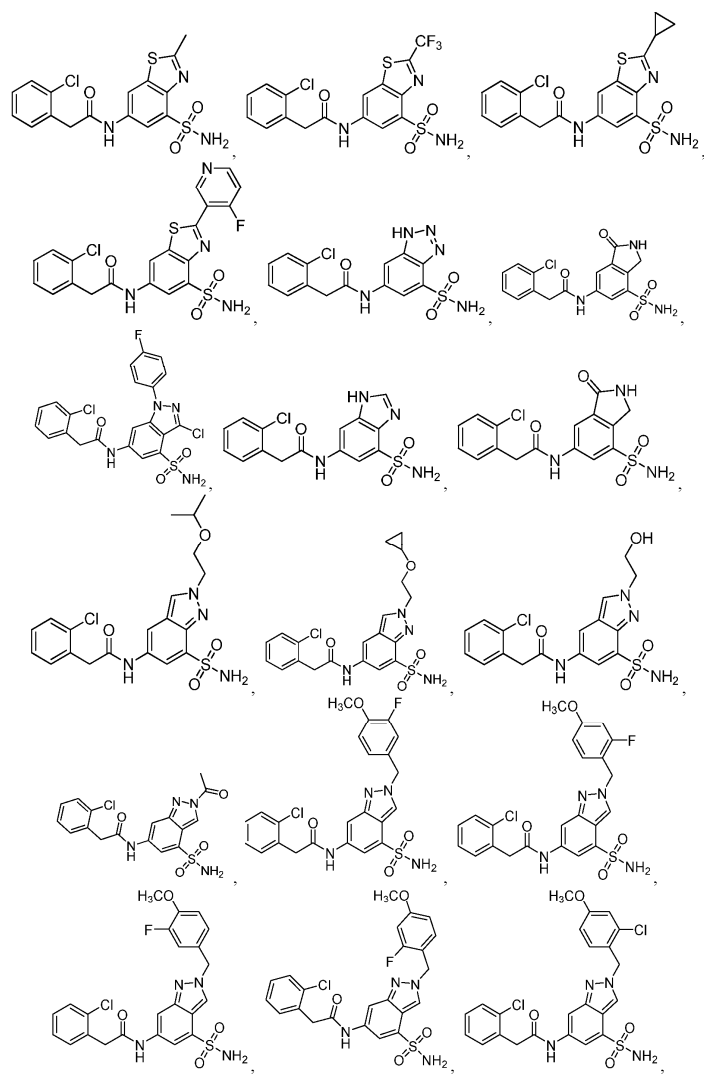


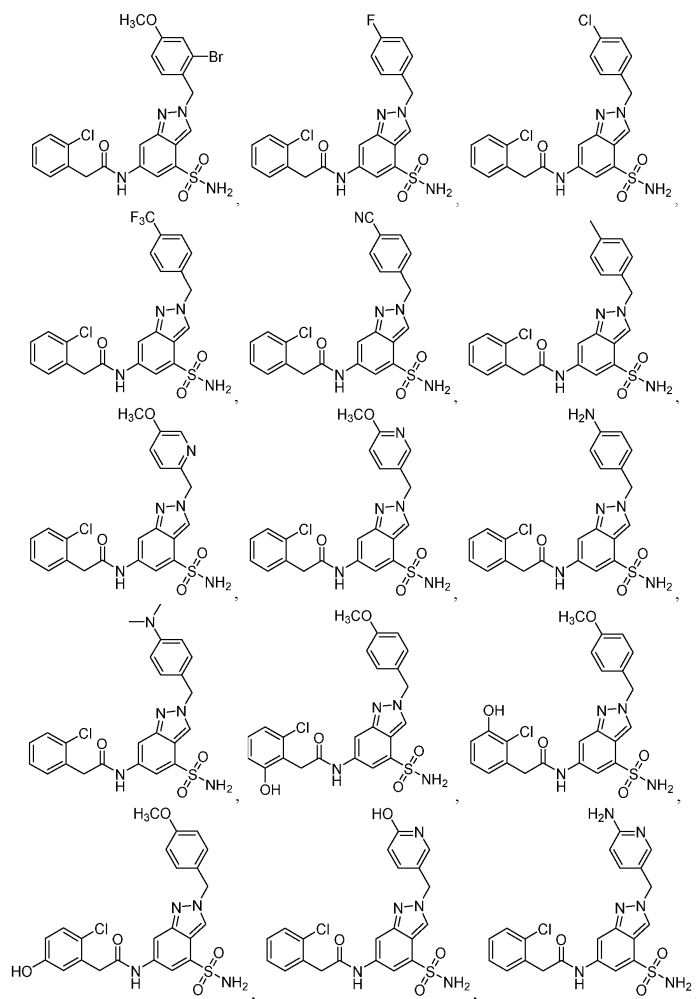
35-A

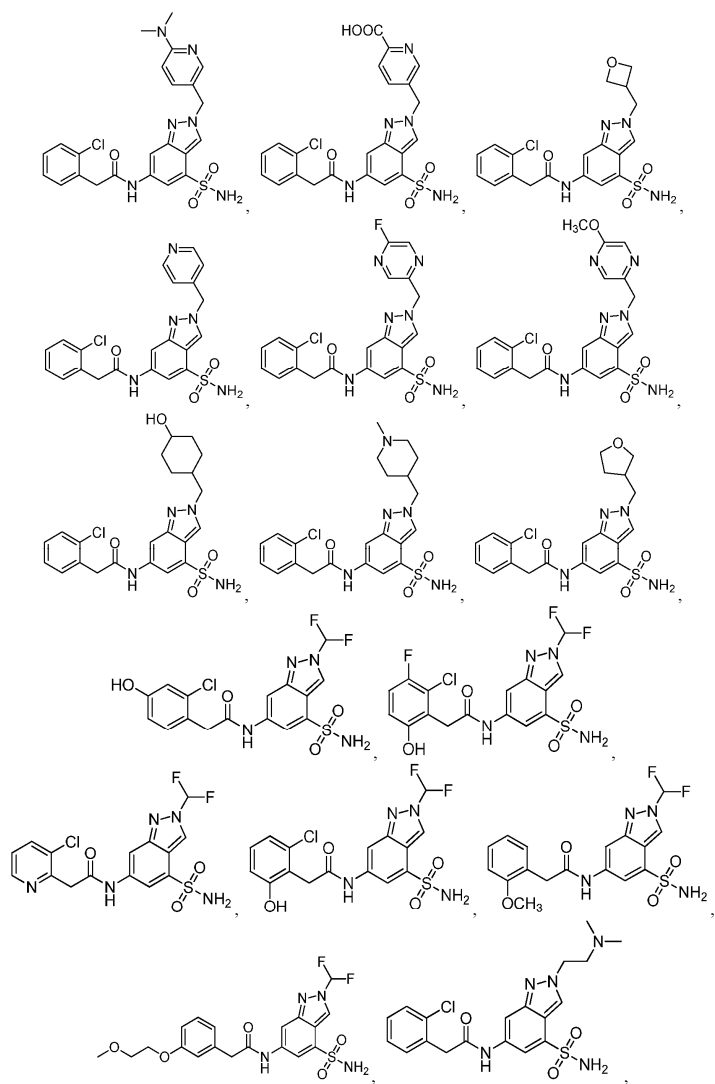


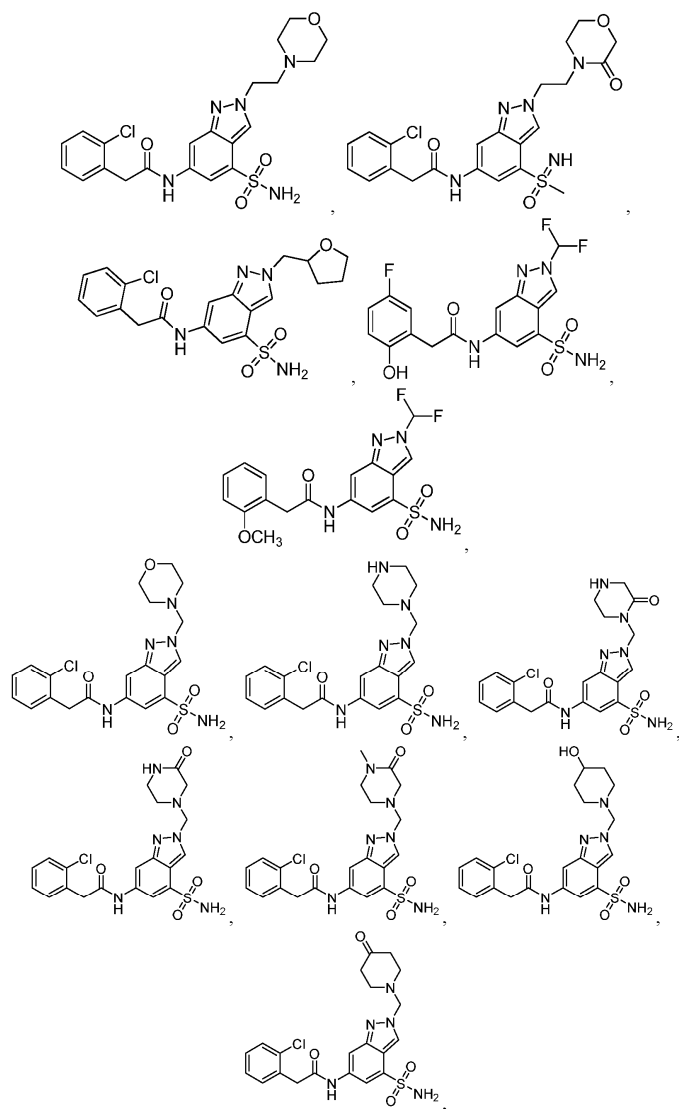


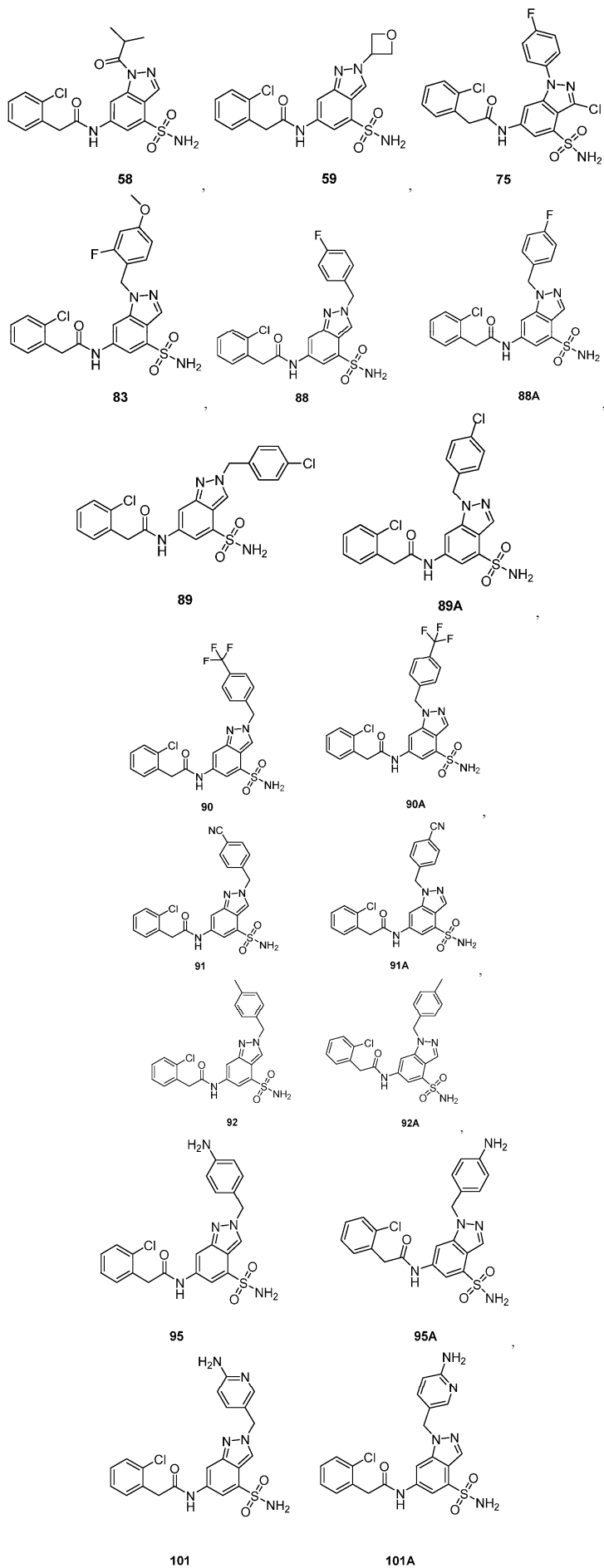


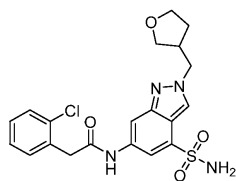




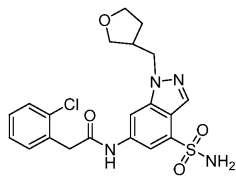




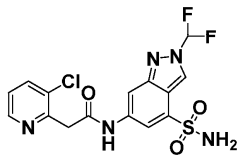




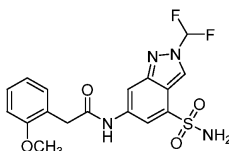
110



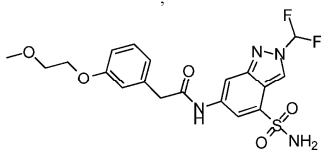
110A



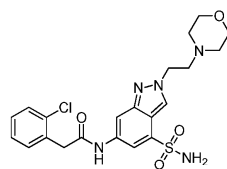
113



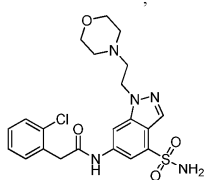
115



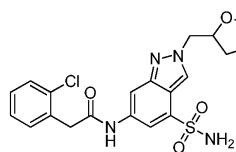
116



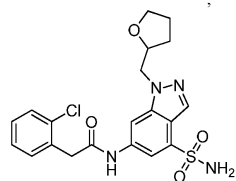
118



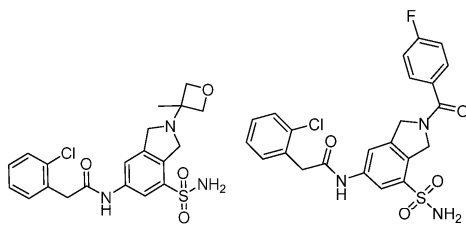
118A



120

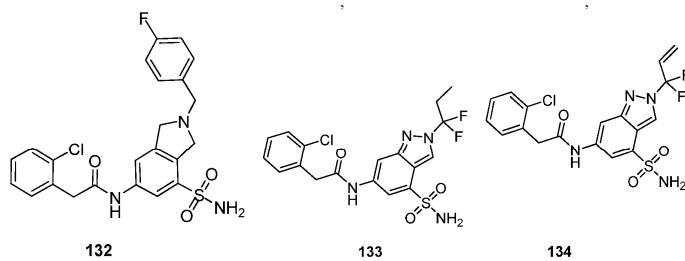


120A



130

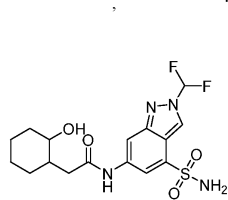
131



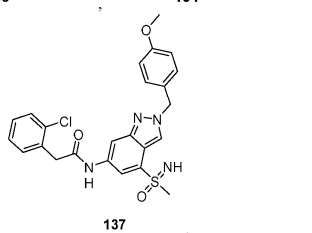
132

133

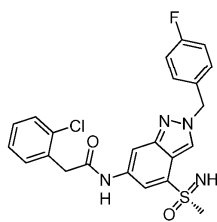
134



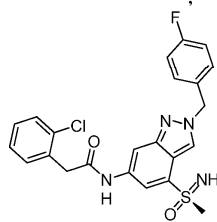
136



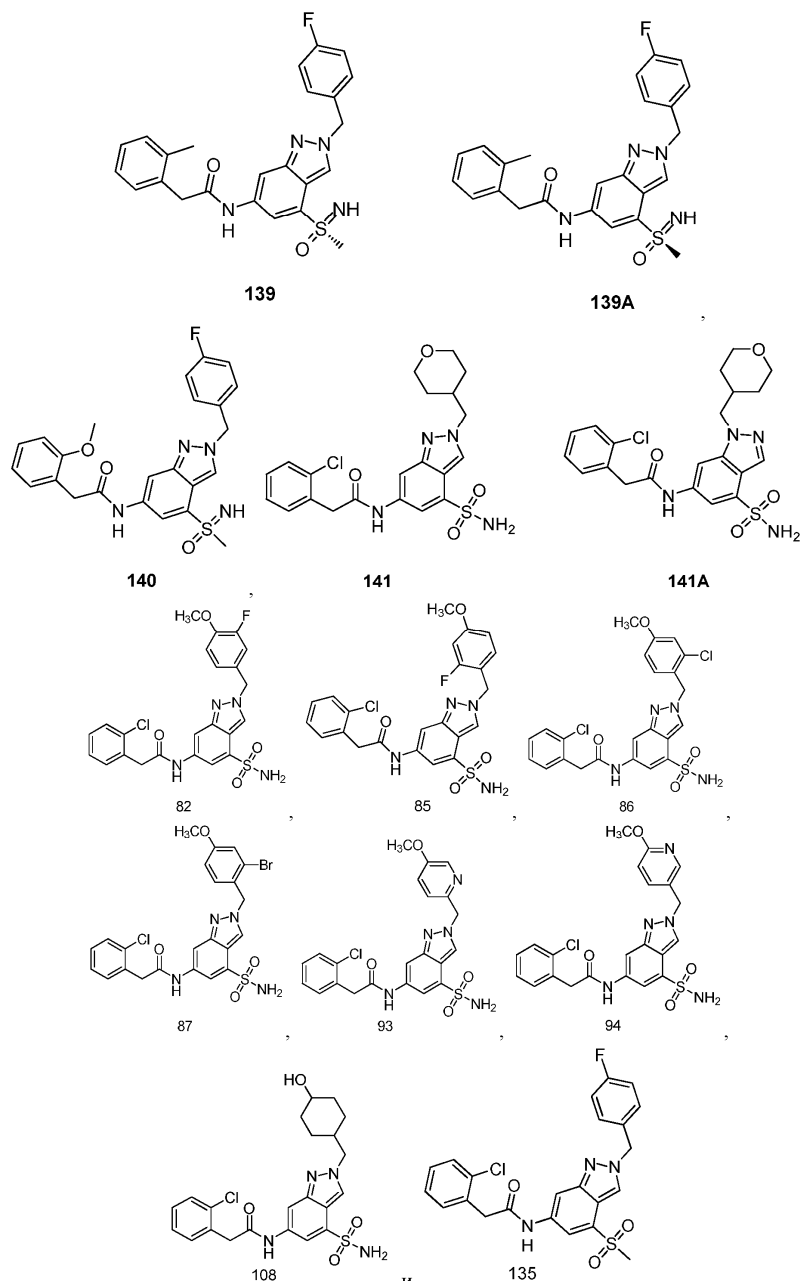
137



138



138A



Содержащее бензольное кольцо соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение могут быть синтезированы способами, сходными с известными в области химии способами, и также могут быть синтезированы способом, описанным в настоящем документе.

В настоящем раскрытии дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая вещество А и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество, причем вещество А представляет собой соединение, представленное формулой I, содержащее бензольное кольцо, или его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение.

В указанной фармацевтической композиции доза вещества А может представлять собой терапевтически эффективное количество.

В настоящем раскрытии дополнительно предложено применение вещества А для получения антагониста рецептора P2X₄ или лекарственного средства, причем вещество А представляет собой соединение, представленное формулой I, содержащее бензольное кольцо, или его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер или его изотопное соединение.

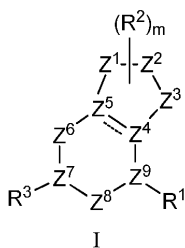
В конкретном варианте реализации антагонист рецептора P2X₄ применяют *in vitro*.

В конкретном варианте реализации лекарственное средство может быть применено для лечения или предотвращения заболеваний мочевыводящих путей, респираторных заболеваний, боли, аутоиммунных заболеваний, воспаления, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, нарушений сна, эпилепсии, психических расстройств, артрита, нейродегенерации, травмы головного мозга, инфаркта миокарда, ревмато-

идного артрита, церебрального инсульта, тромбоза, атеросклероза, синдрома раздраженной толстой кишки, воспалительного заболевания кишечника, заболеваний пищеварительного тракта, дисфункции желудочно-кишечного тракта, дыхательной недостаточности, половой дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, гипертензии, недержания мочи, цистита, артрита, эндометриоза, гематологических заболеваний, нарушений развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системных заболеваний у животного (например, человека). Заболевания мочевыводящих путей представляют собой, например, недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, расстройство мочеиспускания или цистит. Респираторные заболевания представляют собой, например, респираторные нарушения, включая идиопатический легочный фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, бронхоспазм или кашель (например, хронический кашель). Боль представляет собой, например, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль вследствие ожогов, мигрень, кластерную головную боль или хроническую боль. В конкретном варианте реализации лекарственное средство может быть применено для предотвращения или лечения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере частично, P2X4, у животного (например, человека).

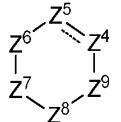
Заболевания, опосредованные, по меньшей мере частично, P2X4, представляют собой, например, заболевания мочевыводящих путей, респираторные заболевания, боль, аутоиммунные заболевания, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нарушения сна, эпилепсию, психические расстройства, артрит, нейродегенерацию, травму головного мозга, инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, церебральный инсульт, тромбоз, атеросклероз, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника, заболевания пищеварительного тракта, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, дыхательную недостаточность, половую дисфункцию, сердечно-сосудистые заболевания, сердечную недостаточность, гипертензию, недержание мочи, цистит, артрит, эндометриоз, гематологические заболевания, нарушения развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системные заболевания. Заболевания мочевыводящих путей представляют собой, например, недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, расстройство мочеиспускания или цистит. Респираторные заболевания представляют собой, например, респираторные нарушения, включая идиопатический легочный фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, бронхоспазм или кашель (например, хронический кашель). Боль представляет собой, например, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль вследствие ожогов, мигрень, кластерную головную боль или хроническую боль.

В настоящем описании представлено содержащее бензольное кольцо соединение, представленное формулой I

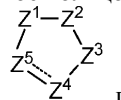


или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер, его изотопное соединение, его кристаллическая форма, оксид его азота, или его сольват, или его сольват фармацевтически приемлемой соли,

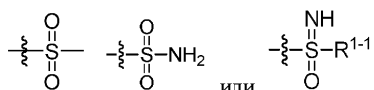
где представляет собой одинарную связь или двойную связь;



представляет собой бензольное кольцо, "6-членное гетероалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "6-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



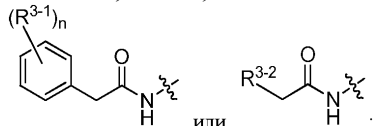
представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^1 представляет собой

R^{1-1} представляет собой галоген, гидроксил, amino, $-NHR^{1-1,4}$, $-N(R^{1-1,5})(R^{1-1,6})$, C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более $R^{1-1,1}$, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более $R^{1-1,2}$ или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более $R^{1-1,3}$;

$R^{1-1,1}$, $R^{1-1,2}$, $R^{1-1,3}$, $R^{1-1,4}$, $R^{1-1,5}$ и $R^{1-1,6}$ независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкокси или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^3 представляет собой

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^{3-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, C_3-C_6 -циклоалкил или C_1-C_6 -алкокси, замещенный C_1-C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более $R^{3-2,1}$, "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более $R^{3-2,2}$ или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более $R^{3-2,3}$;

$R^{3-2,1}$, $R^{3-2,2}$ и $R^{3-2,3}$ независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, C_1-C_6 -алкокси или C_1-C_6 -алкокси, замещенный C_1-C_6 -алкокси;

m равен 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой оксо, галоген, циано, C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-4} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-5} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более $R^{2-1,8}$, "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более $R^{2-1,7}$, фенил, фенил, замещенный одним или более $R^{2-1,1}$, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более $R^{2-1,6}$, $-OR^{2-1,2}$, $-N(R^{2-1,3})(R^{2-1,4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1,5}$;

$R^{2-1,1}$, $R^{2-1,6}$, $R^{2-1,7}$ и $R^{2-1,8}$ независимо представляют собой оксо, гидроксил, amino, карбоксил, галоген, $-CN$, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1,1}$ или $-N(R^{2-1,1,2})(R^{2-1,1,3})$;

$R^{2-1,1,1}$, $R^{2-1,1,2}$ и $R^{2-1,1,3}$ независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил;

$R^{2-1,2}$ независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

$R^{2-1,3}$ и $R^{2-1,4}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

$R^{2-1,5}$ независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

R^{2-3} и R^{2-6} независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил;

R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-N(R^{2-4,1})(R^{2-4,2})$ или C_1-C_6 -алкокси;

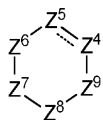
$R^{2-4,1}$ и $R^{2-4,2}$ независимо представляют собой водород, C_1-C_6 -алкил или C_3-C_6 -циклоалкил;

R^{2-7} независимо представляет собой галоген;

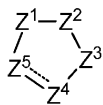
R^{2-2} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_3-C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более $R^{2-2,1}$;

$R^{2-2,1}$ независимо представляет собой галоген.

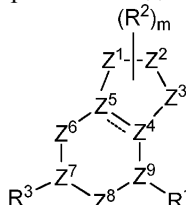
В определенном варианте реализации в содержащем бензольное кольцо соединении, представленном формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомере, его таутомере, его изотопном соединении, его кристаллической форме, оксиде его азота, или его сольвате, или сольвате его фармацевтически приемлемой соли некоторые группы имеют следующие определения, а определения неуказанных групп являются такими, как описано в любых из вышеуказанных вариантов реализации (здесь и далее обозначаемых как "в определенном варианте реализации" в соответствующем абзаце).



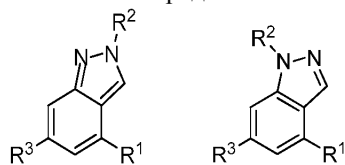
представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N".



В определенном варианте реализации представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S".

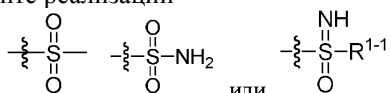


В определенном варианте реализации I представляет собой



I-1 или I-2

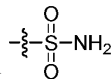
В определенном варианте реализации



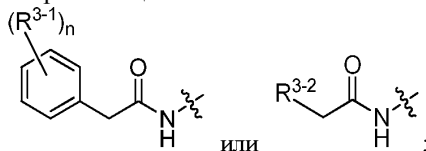
R^1 представляет собой

R^{1-1} представляет собой C_1-C_6 -алкил.

В определенном варианте реализации R^1 представляет собой



В определенном варианте реализации



R^3 представляет собой

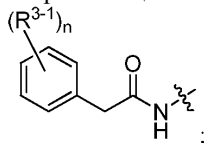
n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкокси, C_3-C_6 -циклоалкил или C_1-C_6 -алкокси, замещенный C_1-C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1,2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген или гидроксил.

В определенном варианте реализации



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации m равен 0 или 1.

В определенном варианте реализации

R^2 представляет собой галоген, циано, C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома,

выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻⁶, фенил, замещенный одним или более R²⁻⁴ или -(C=O)-R²⁻²;

R²⁻¹ независимо представляет собой гидроксил, галоген, C₃-C₆-циклоалкил, C₃-C₆-циклоалкил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁸, "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻¹, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁶, -OR²⁻¹⁻², -N(R²⁻¹⁻³)(R²⁻¹⁻⁴) или -S(=O)₂-R²⁻¹⁻⁵;

R²⁻¹⁻¹, R²⁻¹⁻⁶ и R²⁻¹⁻⁸ независимо представляют собой гидроксил, amino, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном, -OR²⁻¹⁻¹⁻² или -N(R²⁻¹⁻¹⁻²)(R²⁻¹⁻¹⁻³);

R²⁻¹⁻¹⁻¹, R²⁻¹⁻¹⁻² и R²⁻¹⁻¹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₆-алкил;

R²⁻¹⁻² независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻³ и R²⁻¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻³ и R²⁻⁶ независимо представляют собой C₁-C₆-алкил;

R²⁻⁴ независимо представляет собой галоген;

R²⁻⁷ независимо представляет собой галоген;

R²⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R²⁻²⁻¹;

R²⁻²⁻¹ независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации

R² представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-алкил, замещенный одним R²⁻¹ или C₃-C₆-циклоалкил;

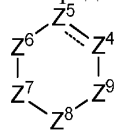
R²⁻¹ независимо представляет собой галоген, C₃-C₆-циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻¹, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁶ или -OR²⁻¹⁻²;

R²⁻¹⁻¹ и R²⁻¹⁻⁶ независимо представляют собой amino, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном или -OR²⁻¹⁻¹⁻¹;

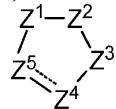
R²⁻¹⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

R²⁻¹⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил.

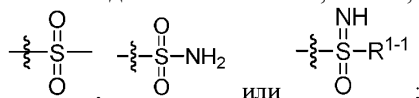
В определенном варианте реализации



представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N";

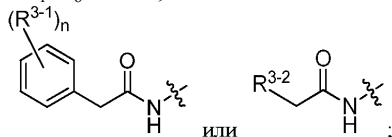


представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R¹ представляет собой

R¹⁻¹ представляет собой C₁-C₆-алкил;



R³ представляет собой

n равен 1;

R³⁻¹ представляет собой галоген, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкокси, C₃-C₆-циклоалкил или C₁-C₆-алкокси, замещенный C₁-C₆-алкокси;

R³⁻² представляет собой C₃-C₆-циклоалкил, замещенный одним или более R³⁻²⁻¹ или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1,2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R³⁻²⁻³;

R³⁻²⁻¹ и R³⁻²⁻³ независимо представляют собой галоген или гидроксил;

m равен 0, 1 или 2;

R² представляет собой галоген, циано, C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-алкил, замещенный одним или более R²⁻¹, C₂-C₆-алкенил, C₂-C₆-алкенил, замещенный одним или более R²⁻⁷, C₃-C₆-циклоалкил, C₃-C₆-циклоалкил, замещенный одним или более R²⁻³, "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, вы-

бранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻⁶, фенил, замещенный одним или более R²⁻⁴ или -(C=O)-R²⁻²;

R²⁻¹ независимо представляет собой гидроксил, галоген, C₃-C₆-циклоалкил, C₃-C₆-циклоалкил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁸, "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻¹, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁶, -OR²⁻¹⁻², -N(R²⁻¹⁻³)(R²⁻¹⁻⁴) или -S(=O)₂-R²⁻¹⁻⁵;

R²⁻¹⁻¹, R²⁻¹⁻⁶ и R²⁻¹⁻⁸ независимо представляют собой гидроксил, amino, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном, -OR²⁻¹⁻¹⁻¹ или -N(R²⁻¹⁻¹⁻²)(R²⁻¹⁻¹⁻³);

R²⁻¹⁻¹⁻¹, R²⁻¹⁻¹⁻² и R²⁻¹⁻¹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₆-алкил;

R²⁻¹⁻² независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻³ и R²⁻¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻⁵ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻³ и R²⁻⁶ независимо представляют собой C₁-C₆-алкил;

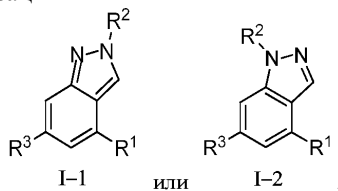
R²⁻⁴ независимо представляет собой галоген;

R²⁻⁷ независимо представляет собой галоген;

R²⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R²⁻²⁻¹;

R²⁻²⁻¹ независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации



R¹ представляет собой ;

R³ представляет собой ;

n равен 1;

R³⁻¹ представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R² представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-алкил, замещенный одним R²⁻¹, или C₃-C₆-циклоалкил;

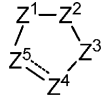
R²⁻¹ независимо представляет собой галоген, C₃-C₆-циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻¹, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁶ или -OR²⁻¹⁻²;

R²⁻¹⁻¹ и R²⁻¹⁻⁶ независимо представляют собой amino, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном или -OR²⁻¹⁻¹⁻¹; R²⁻¹⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

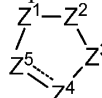
R²⁻¹⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил.

В определенном варианте реализации Z⁴ представляет собой углерод.

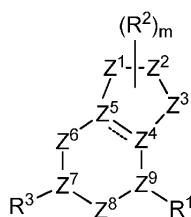
В определенном варианте реализации Z⁵ представляет собой углерод.



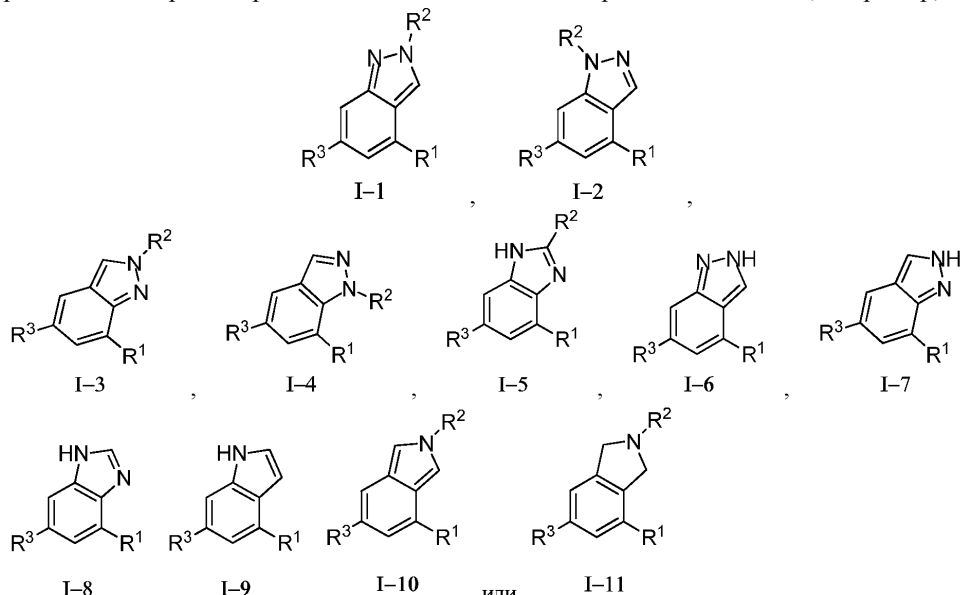
В определенном варианте реализации, когда представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере пиррольное кольцо, пиразольное кольцо или имидазольное кольцо.



В определенном варианте реализации, когда представляет собой "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере 2,5-дигидропиррольное кольцо.

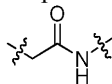


В определенном варианте реализации I представляет собой, например,

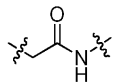


В определенном варианте реализации, когда R^{1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил и в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

В определенном варианте реализации, когда n равен 1 или 2, R^{3-1} могут независимо находиться в орто-, мета- или параположении по отношению к



и также могут независимо находиться в ор-



тоположении по отношению к

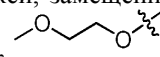
В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил и в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил.

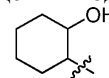
В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкокси и в другом примере метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкокси и в другом примере метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси представляет собой, например,



В определенном варианте реализации, когда R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил. Когда R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или



более R^{3-2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним R^{3-2-1} представляет собой, например,

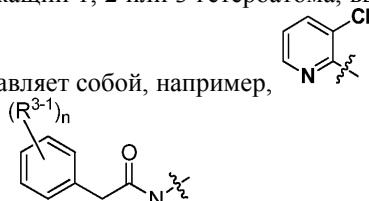
В определенном варианте реализации, когда R^{3-2-3} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^{3-2} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или бо-

лее R^{3-2-3} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере пиридинил.

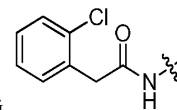
В определенном варианте реализации, когда R^{3-2} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более

N, O и S" замещенный одним R^{3-2-3} , представляет собой, например,



В определенном варианте реализации

может представлять собой



В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил представляет собой, например, C_1 - C_6 -алкил, в другом примере C_1 - C_5 -алкил и в еще одном примере метил,



этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или

В определенном варианте реализации, когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_1 - C_{10} -алкил представляет собой, например, C_1 - C_6 -алкил, в другом примере C_1 - C_4 -алкил, в еще одном примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере метил, этил, изопропил или изобутил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5 или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", в другом примере тетрагидрофуранил, морфолинил или тетрагидропиранил и в еще одном примере тетрагидрофуранил-2-ил, тетрагидрофуранил-3-ил, морфолин-1-ил или тетрагидропиранил-4-ил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, 5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного или более N, O и S, в другом примере пиридинил и в еще одном примере пиридин-3-ил или пиридин-4-ил.

В определенном варианте реализации R^{2-1-1} могут независимо находиться в орто-, мета- или параположении по отношению к фенилу.

В определенном варианте реализации R^{2-1-6} могут независимо находиться в орто-, мета- или параположении по отношению к 6-членному гетероариулу.

В определенном варианте реализации R^{2-1-6} могут независимо находиться в орто- или метаположении по отношению к 5-членному гетероариулу.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор или хлор.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил, в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере метил или изопропил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил, в другом примере метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере

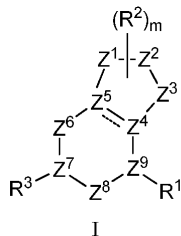
бутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере изопропил.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил и в другом примере циклопропил.

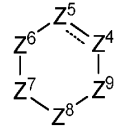
В определенном варианте реализации R^{2-2-1} могут независимо находиться в орто-, мета- или параположении по отношению к фенилу.

В определенном варианте реализации, когда R^{2-2-1} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

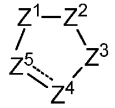
В определенном варианте реализации



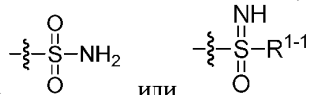
где $Z^5=Z^4$ представляет собой одинарную связь или двойную связь;



представляет собой бензольное кольцо, "6-членное гетероалкильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "6-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



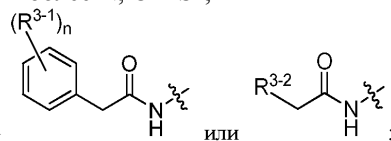
представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^1 представляет собой

R^{1-1} представляет собой галоген, гидроксил, амина, $-NHR^{1-1-4}$, $-N(R^{1-1-5})(R^{1-1-6})$, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более R^{1-1-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{1-1-2} или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{1-1-3} ;

R^{1-1-1} , R^{1-1-2} , R^{1-1-3} , R^{1-1-4} , R^{1-1-5} и R^{1-1-6} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или "4-7-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^3 представляет собой

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^{3-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-2} или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} , R^{3-2-2} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси; m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой оксо, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-4} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-5} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-7} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} , R^{2-1-6} , R^{2-1-7} и R^{2-1-8} независимо представляют собой оксо, гидроксил, amino, карбоксил, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1-1}$ или $-N(R^{2-1-2})(R^{2-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-3} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

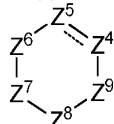
R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ или C_1 - C_6 алкокси;

R^{2-4-1} и R^{2-4-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

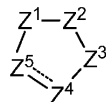
R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации в содержащем бензольное кольцо соединении, представленном формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомере, его таутомере, его изоформе соединения, его кристаллической форме, оксиде его азота, или его сольвате, или сольвате его фармацевтически приемлемой соли некоторые группы имеют следующие определения, а определения неуказанных групп являются такими, как описано в любых из вышеуказанных вариантов реализации (здесь и далее обозначаемых как "в определенном варианте реализации" в соответствующем абзаце).

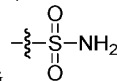
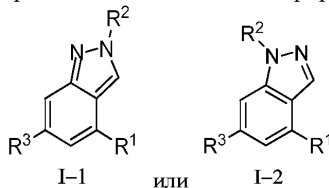


представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N".



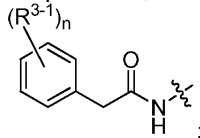
В определенном варианте реализации представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S".

В определенном варианте реализации соединения формулы I представляет собой



В определенном варианте реализации R^1 представляет собой

В определенном варианте реализации



R^3 представляет собой

n равен 1; R^{3-1} представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации R^2 представляет собой циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$.

В определенном варианте реализации R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним R^{2-1} или C_3 - C_6 -циклоалкил.

В определенном варианте реализации

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, галоген, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;
 $R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;
 R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;
 R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;
 R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил.

В определенном варианте реализации

R^{2-1} независимо представляет собой галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} или $-OR^{2-1-2}$;

R^{2-1-1} представляет собой галоген; R^{2-1-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

В определенном варианте реализации R^{2-3} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил.

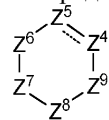
В определенном варианте реализации R^{2-4} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации

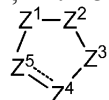
R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации

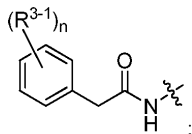


представляет собой бензольное кольцо или "6-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N";



представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";

R^1 представляет собой ;



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой пиано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, галоген, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

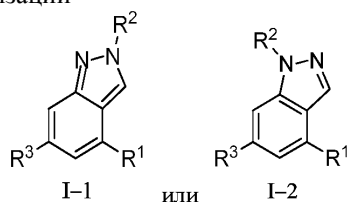
R^{2-3} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

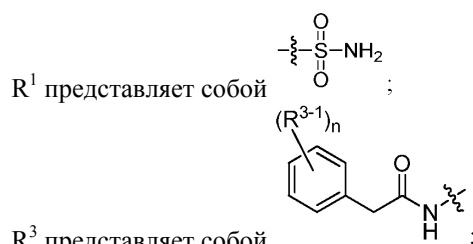
R^{2-4} независимо представляет собой галоген;

R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

В определенном варианте реализации





R^3 представляет собой

n равен 1;

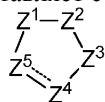
R^{3-1} представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

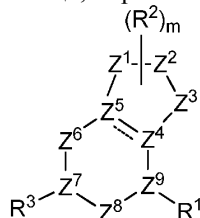
R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним R^{2-1} или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1} независимо представляет собой галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} или $-OR^{2-1-2}$;

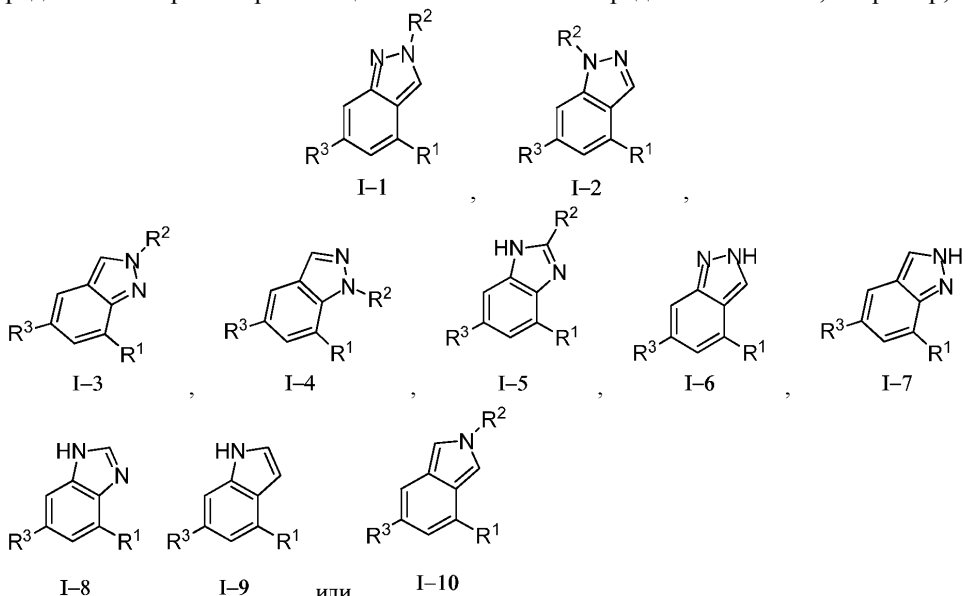
R^{2-1-1} представляет собой галоген; R^{2-1-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил.



В определенном варианте реализации, когда представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой, например, "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N" и в другом примере пиррольное кольцо, пиразольное кольцо или имидазольное кольцо.

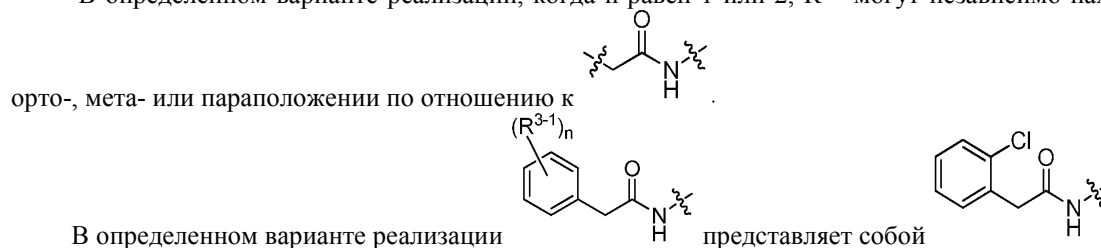


В определенном варианте реализации I представляет собой, например,



В определенном варианте реализации, когда R^{3-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере хлор.

В определенном варианте реализации, когда n равен 1 или 2, R^{3-1} могут независимо находиться в



В определенном варианте реализации, когда R^{2-4} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор или хлор.

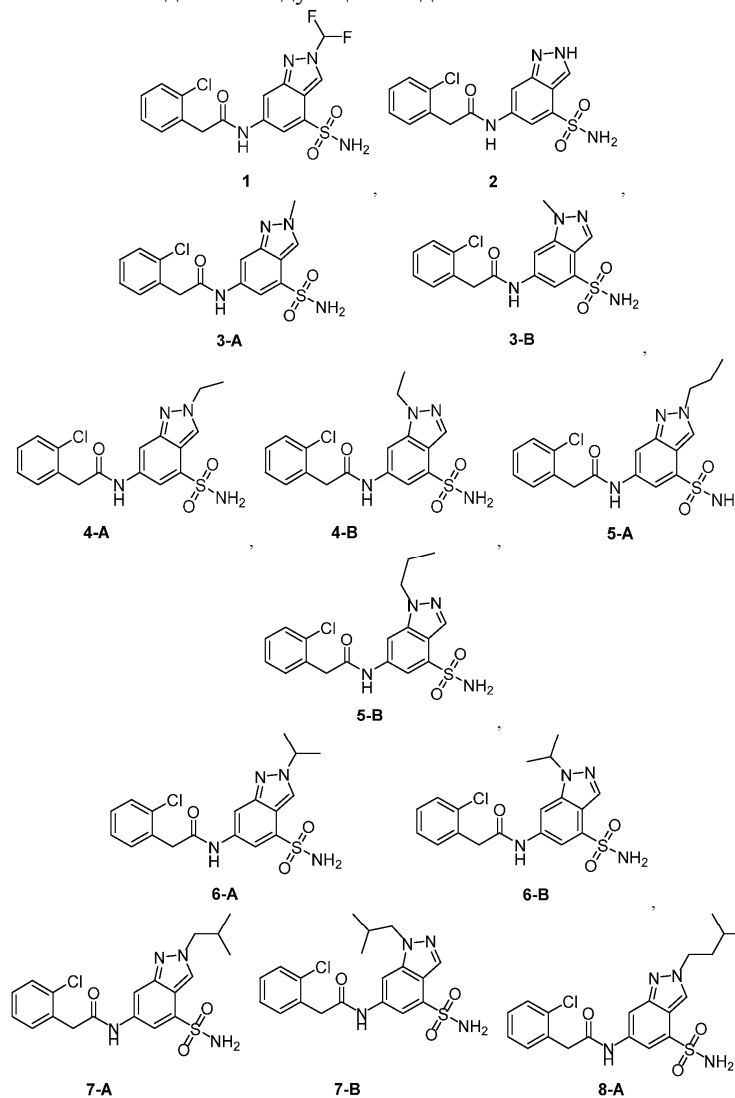
В определенном варианте реализации, когда R^{2-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой, например, C_1 - C_4 -алкил, в другом примере метил, этил, н-пропил, изо-пропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил и в еще одном примере изопропил.

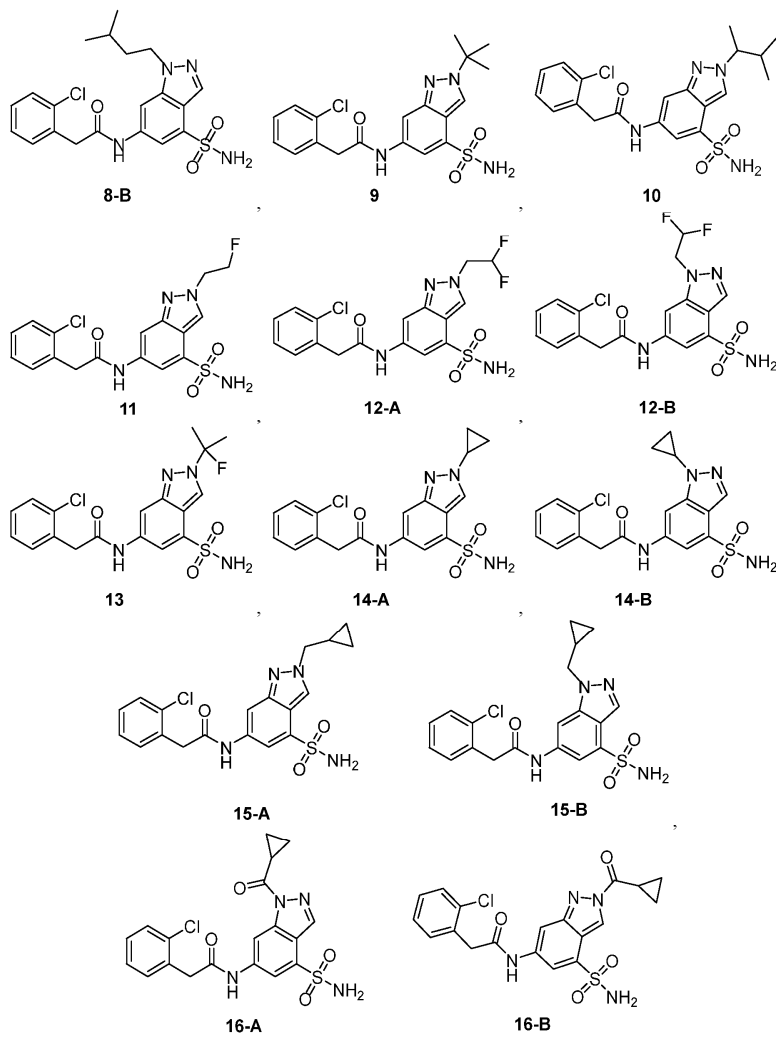
В определенном варианте реализации, когда R^{2-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил и в другом примере циклопропил.

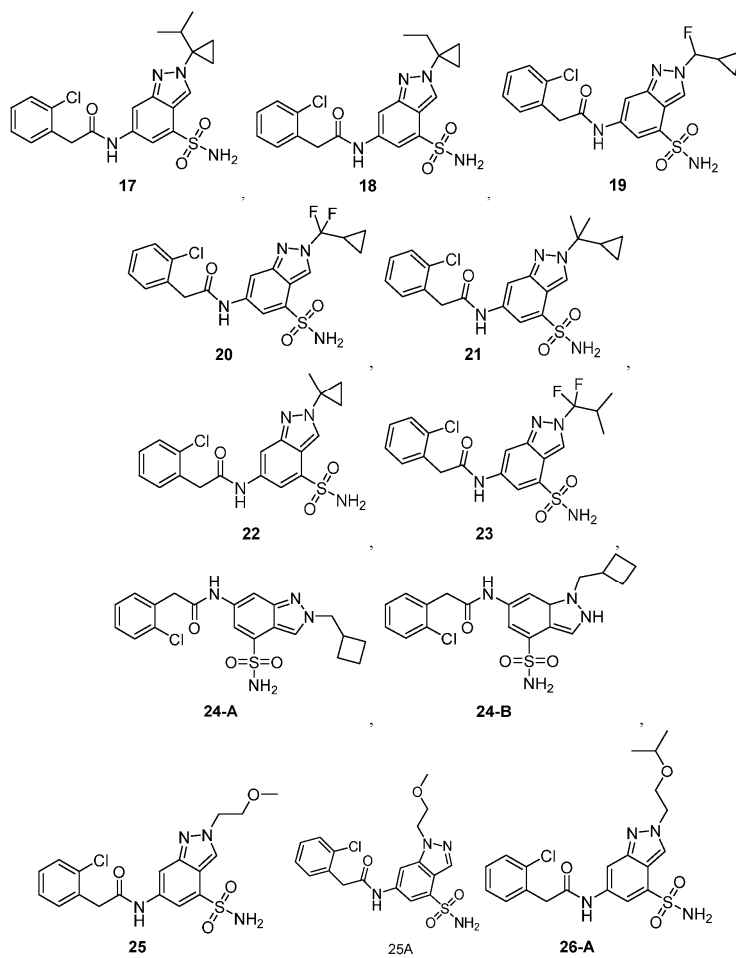
В определенном варианте реализации R^{2-2-1} могут независимо находиться в орто-, мета- или пара-положении по отношению к фенилу.

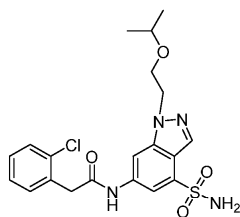
В определенном варианте реализации, когда R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой, например, фтор, хлор, бром или иод и в другом примере фтор.

В определенном варианте реализации содержащее бензольное кольцо соединения, представленное формулой I, представляет собой одно из следующих соединений:

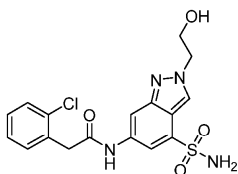




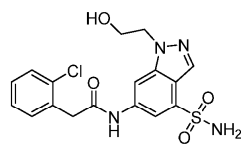




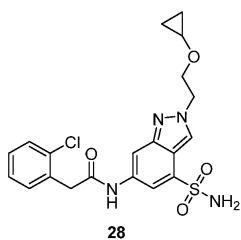
26-B



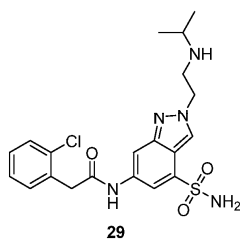
27-A



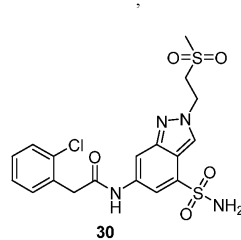
27-B



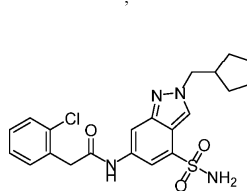
28



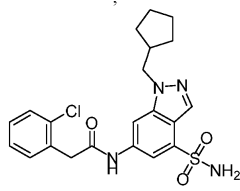
29



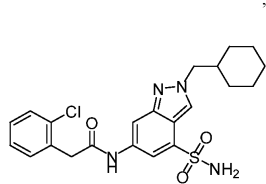
30



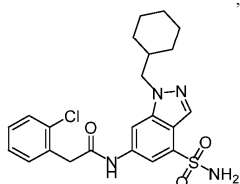
31-A



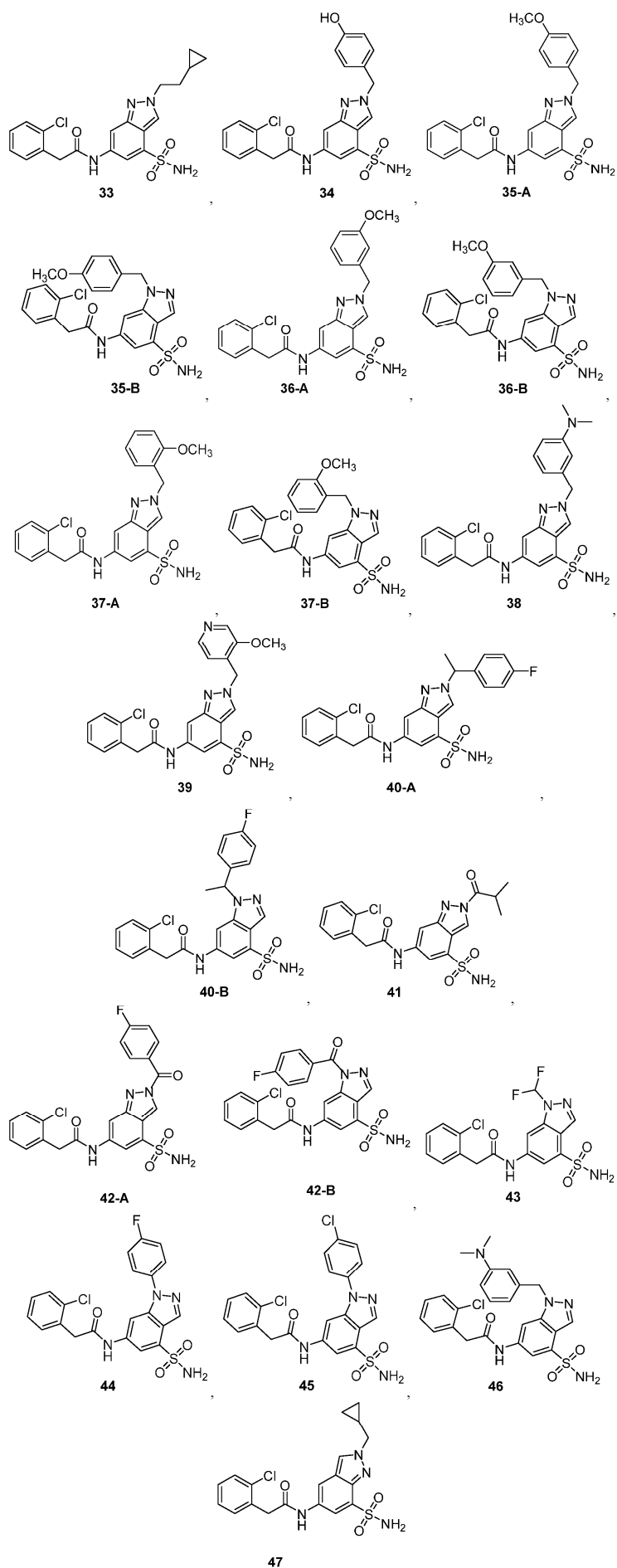
31-B

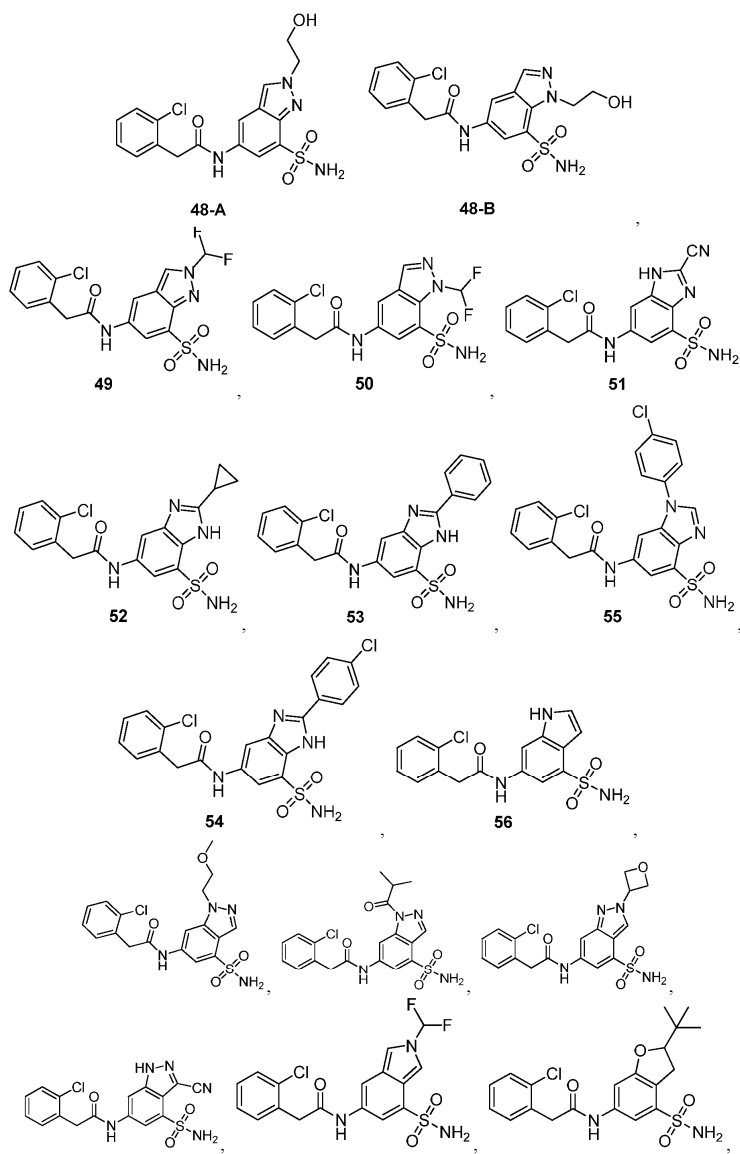


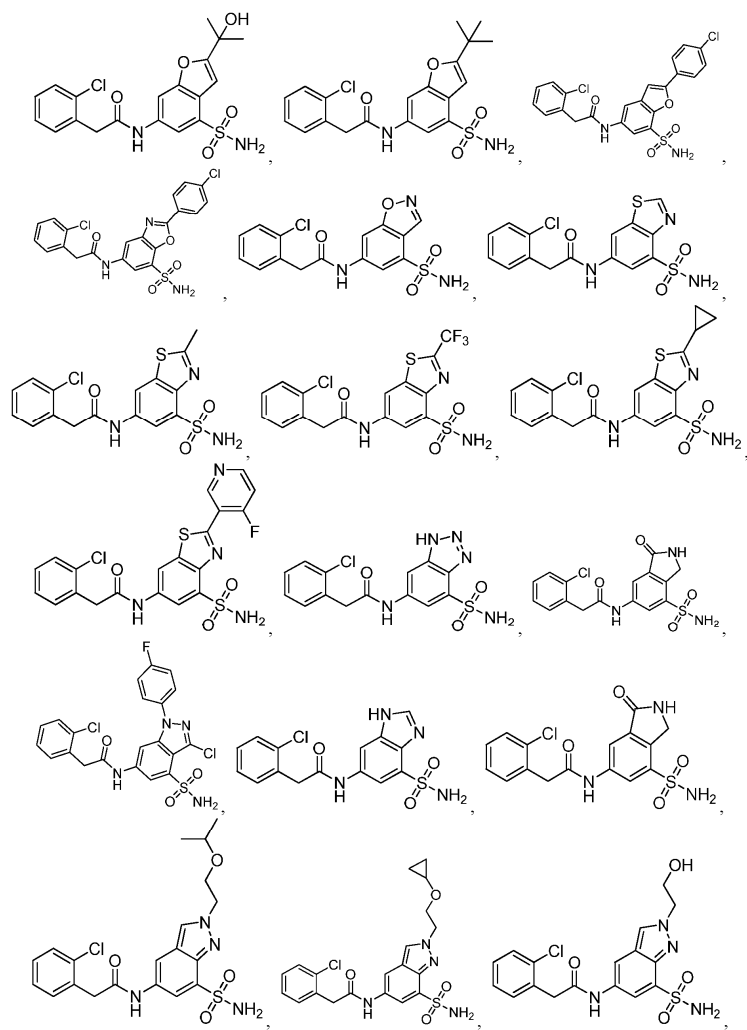
32-A

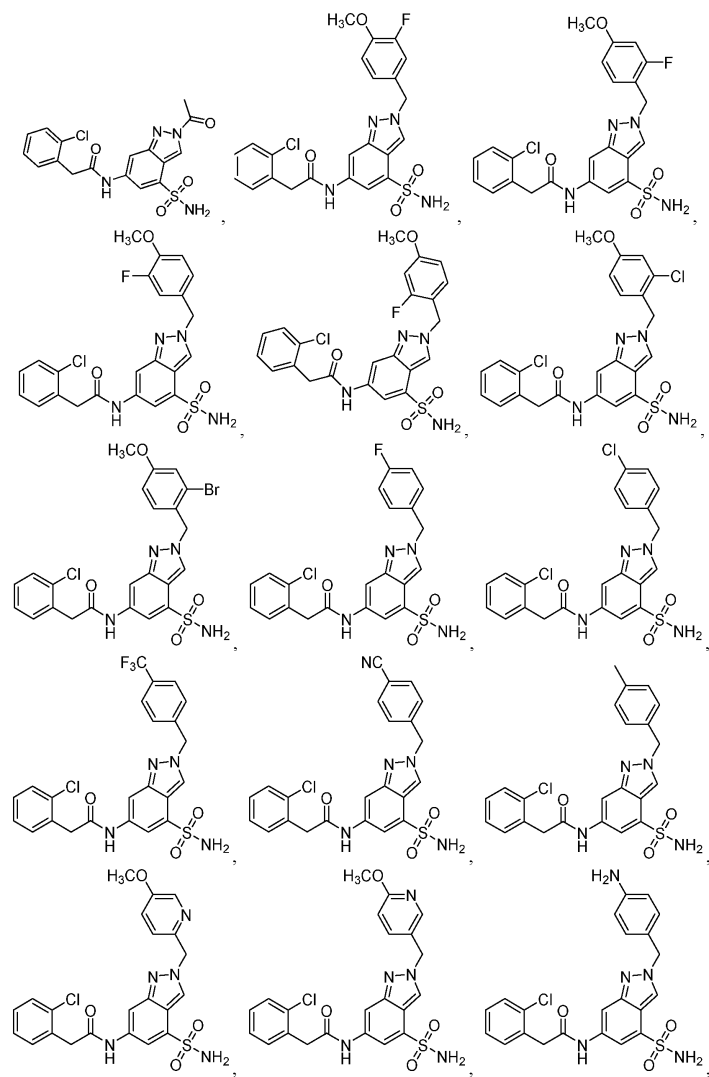


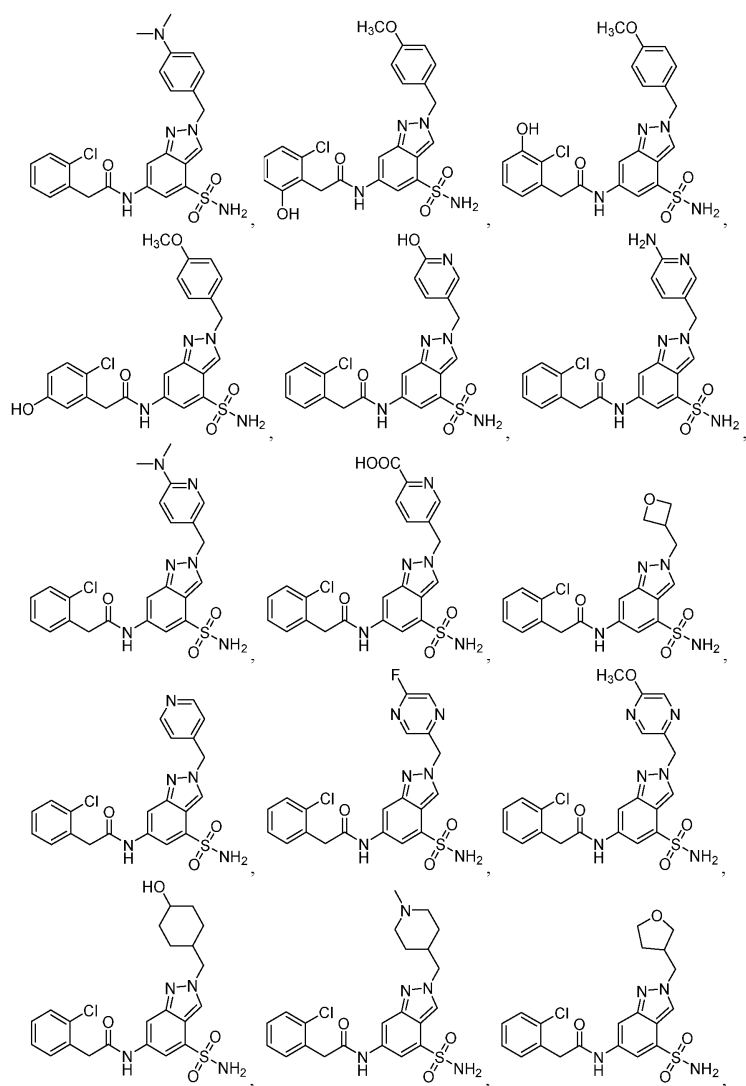
32-B

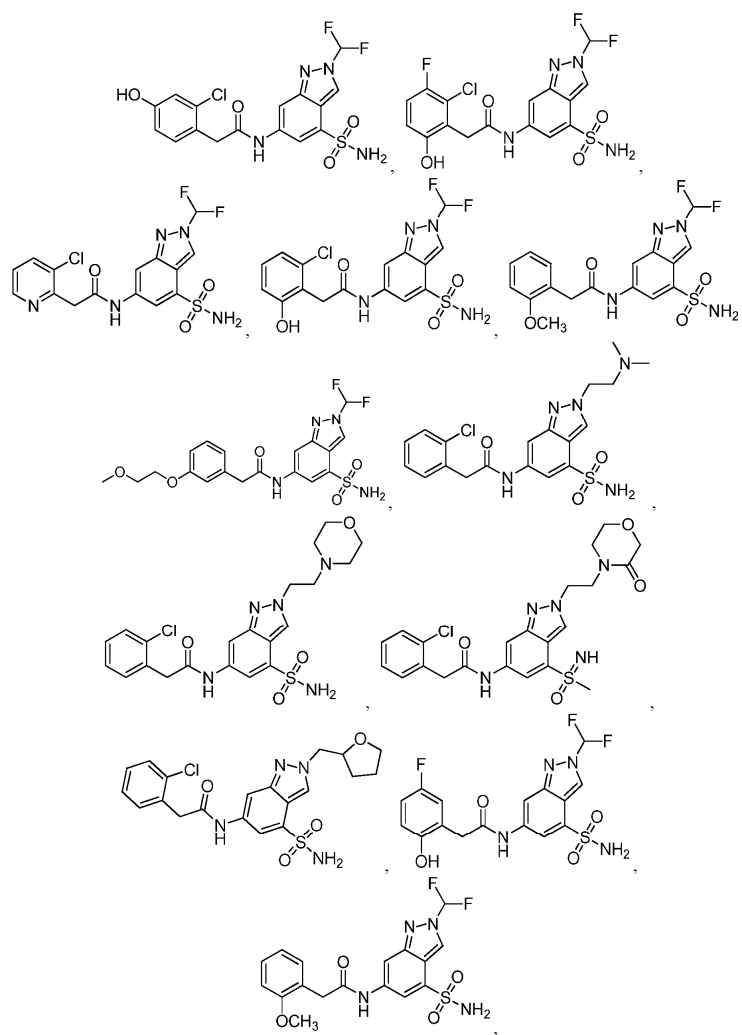


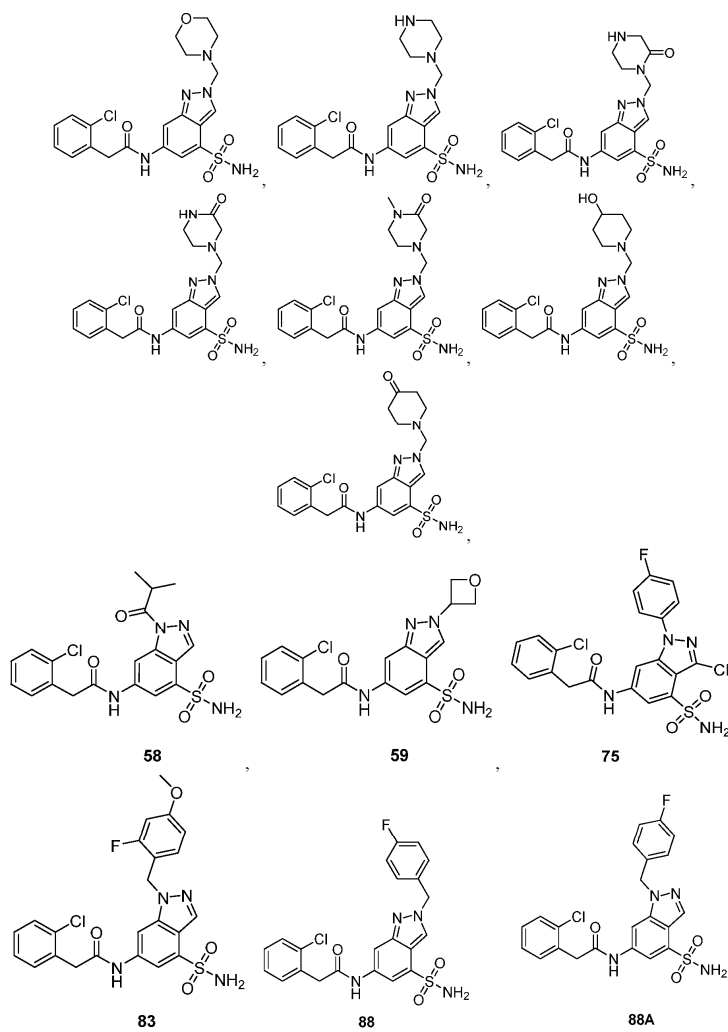


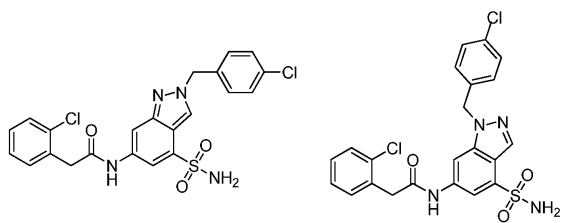






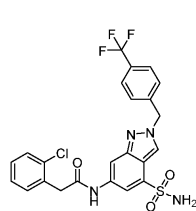




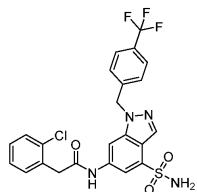


89

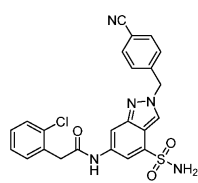
89A



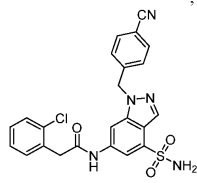
90



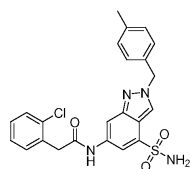
90A



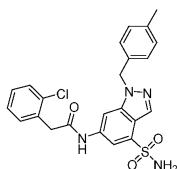
91



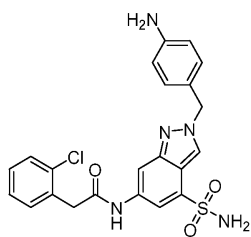
91A



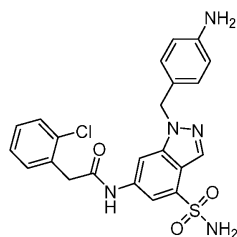
92



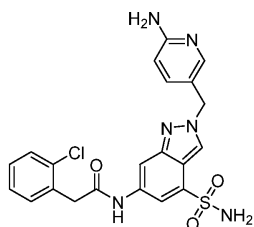
92A



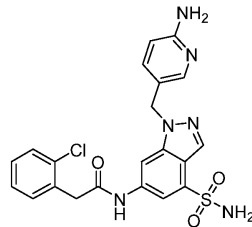
95



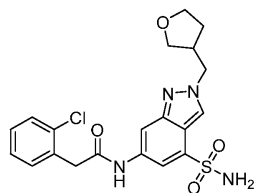
95A



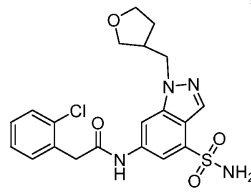
101



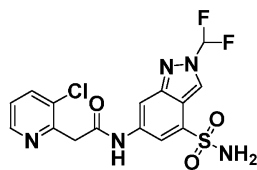
101A



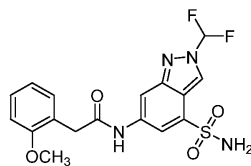
110



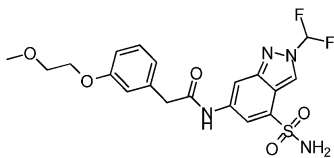
110A



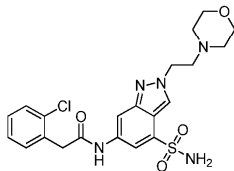
113



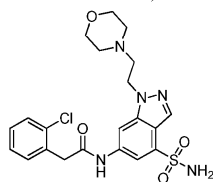
115



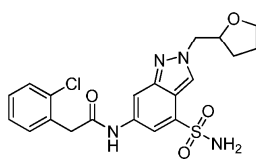
116



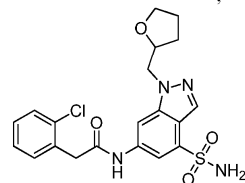
118



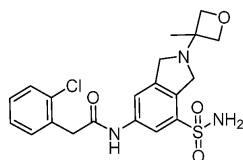
118A



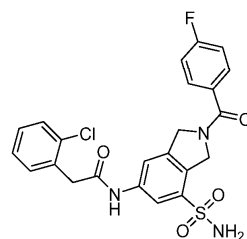
120



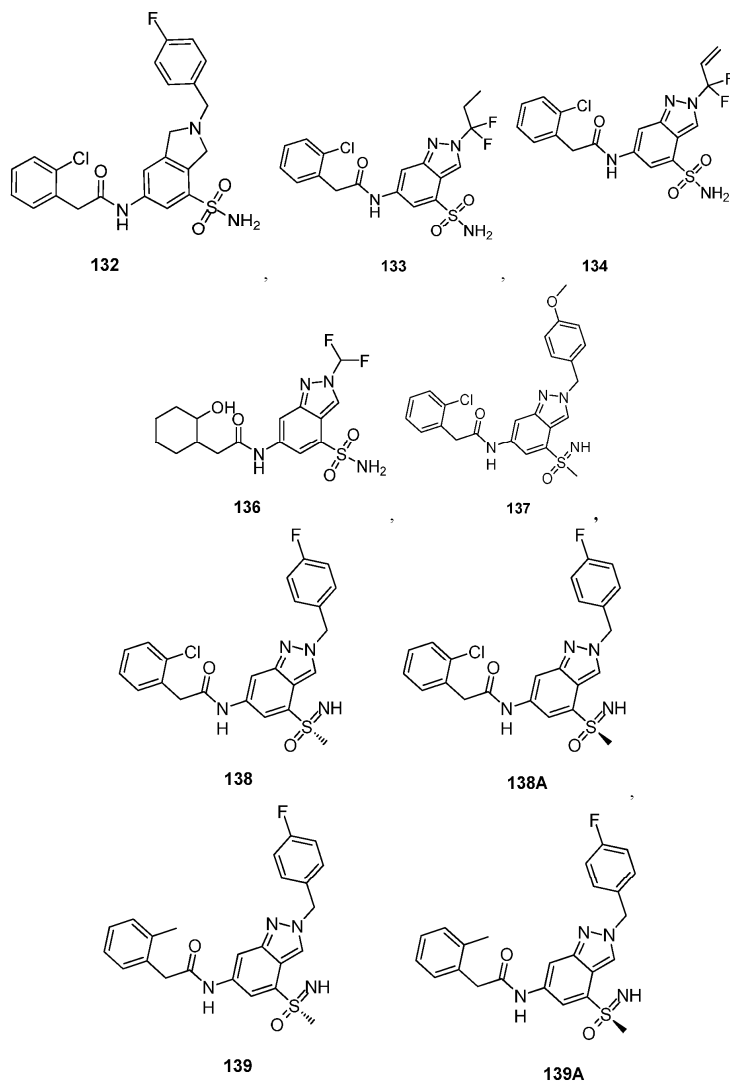
120A

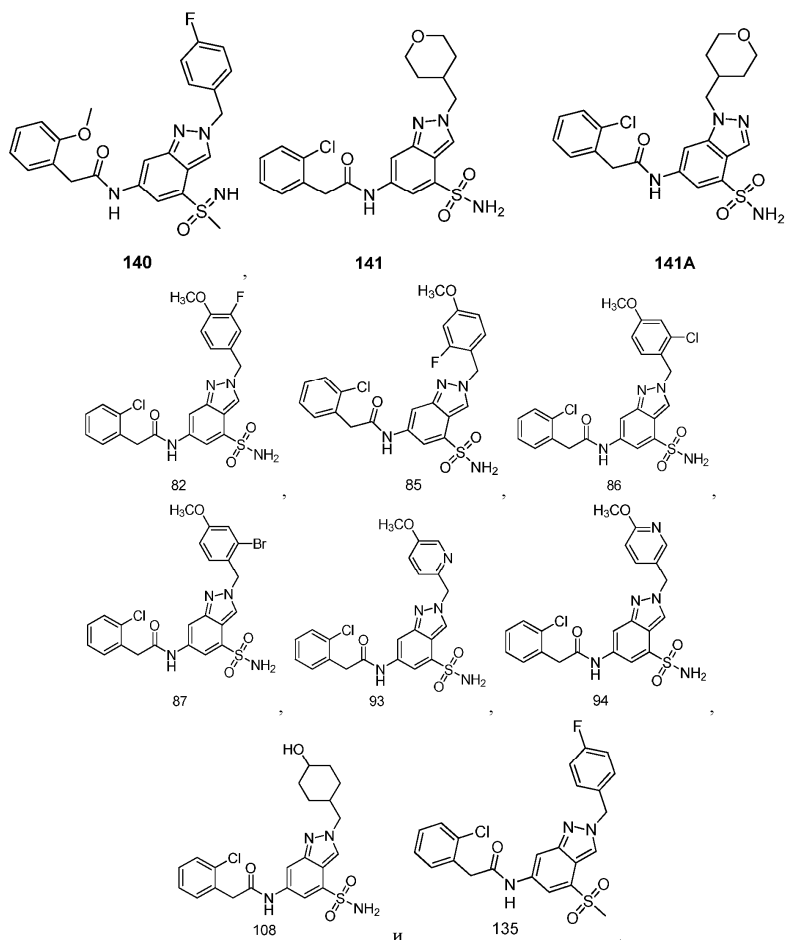


130



131





Содержащее бензольное кольцо соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его таутомер, его изотопное соединение, его кристаллическая форма, оксид его азота, или его сольват, или сольват его фармацевтически приемлемой соли могут быть синтезированы способами, сходными с известными в области химии способами, и также могут быть синтезированы способом, описанным в настоящем документе.

В настоящем раскрытии дополнительно предложена фармацевтическая композиция, содержащая вещество А и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество; где указанное вещество А представляет собой соединение, представленное формулой I, содержащее бензольное кольцо, или его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер, его изотопное соединение, его кристаллическую форму, оксид его азота, или его сольват, или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

В указанной фармацевтической композиции доза вещества А может представлять собой терапевтически эффективное количество.

В настоящем раскрытии дополнительно предложено применение вещества А для получения антагониста рецептора P2X₄ или лекарственного средства;

где указанное вещество А представляет собой соединение, представленное формулой I, содержащее бензольное кольцо, или его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер, его изотопное соединение, его кристаллическую форму, оксид его азота, или его сольват, или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном варианте реализации антагонист рецептора P2X₄ применяют *in vitro*.

В конкретном варианте реализации лекарственное средство может быть применено для лечения или предотвращения заболеваний мочевыводящих путей, респираторных заболеваний, боли, аутоиммунных заболеваний, воспаления, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, нарушений сна, эпилепсии, психических расстройств, артрита, нейродегенерации, травмы головного мозга, инфаркта миокарда, ревматоидного артрита, церебрального инсульта, тромбоза, атеросклероза, синдрома раздраженной толстой кишки, воспалительного заболевания кишечника, заболеваний пищеварительного тракта, дисфункции желудочно-кишечного тракта, дыхательной недостаточности, половой дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, гипертензии, недержания мочи, цистита, артрита, эндометриоза, гематологических заболеваний, нарушений развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системных заболеваний у животного (например, человека). Заболевания мочевыводящих путей представляют собой, например, недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, рас-

стройство мочеиспускания или цистит.

Респираторные заболевания представляют собой, например, респираторные нарушения, включая идиопатический легочный фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, бронхоспазм или кашель (например, хронический кашель). Боль представляет собой, например, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль вследствие ожогов, мигрень, кластерную головную боль или хроническую боль.

В конкретном варианте реализации лекарственное средство может быть применено для предотвращения или лечения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере частично, P2X₄, у животного (например, человека).

Заболевания, опосредованные по меньшей мере частично P2X₄, представляют собой, например, заболевания мочевыводящих путей, респираторные заболевания, боль, аутоиммунные заболевания, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нарушения сна, эпилепсию, психические расстройства, артрит, нейродегенерацию, травму головного мозга, инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, церебральный инсульт, тромбоз, атеросклероз, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника, заболевания пищеварительного тракта, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, дыхательную недостаточность, половую дисфункцию, сердечно-сосудистые заболевания, сердечную недостаточность, гипертензию, недержание мочи, цистит, артрит, эндометриоз, гематологические заболевания, нарушения развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системные заболевания. Заболевания мочевыводящих путей представляют собой, например, недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, расстройство мочеиспускания или цистит. Респираторные заболевания представляют собой, например, респираторные нарушения, включая идиопатический легочный фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, бронхоспазм или кашель (например, хронический кашель). Боль представляет собой, например, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль вследствие ожогов, мигрень, кластерную головную боль или хроническую боль.

В настоящем раскрытии дополнительно предложен способ лечения или предотвращения заболеваний, включающий введение пациенту (например, человеку) терапевтически эффективного количества вещества А, при этом

указанные заболевания представляют собой заболевания мочевыводящих путей, респираторные заболевания, боль, аутоиммунные заболевания, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нарушения сна, эпилепсию, психические расстройства, артрит, нейродегенерацию, травму головного мозга, инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, церебральный инсульт, тромбоз, атеросклероз, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника, заболевания пищеварительного тракта, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, дыхательную недостаточность, половую дисфункцию, сердечно-сосудистые заболевания, сердечную недостаточность, гипертензию, недержание мочи, цистит, артрит, эндометриоз, гематологические заболевания, нарушения развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системные заболевания;

указанное вещество А представляет собой соединение, представленное формулой I, содержащее бензольное кольцо, или его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его таутомер, его изотопное соединение, его кристаллическую форму, оксид его азота, или его сольват, или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном варианте реализации заболевания мочевыводящих путей представляют собой, например, недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, расстройство мочеиспускания или цистит.

В конкретном варианте реализации респираторные заболевания представляют собой, например, респираторные нарушения, включая идиопатический легочный фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, бронхоспазм или кашель (например, хронический кашель).

В конкретном варианте реализации боль представляет собой, например, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль вследствие ожогов, мигрень, кластерную головную боль или хроническую боль.

В настоящем раскрытии дополнительно предложен способ лечения или предотвращения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере частично, P2X₄, включающий введение пациенту (например, человеку) терапевтически эффективного количества вещества А, где указанное вещество А представляет собой соединение, представленное формулой I, содержащее бензольное кольцо, или его фармацевтически приемлемую соль, стереоизомер, таутомер, изотопное соединение, кристаллическую форму, оксид его азота, или его сольват, или сольват его фармацевтически приемлемой соли.

В конкретном варианте реализации заболевания могут представлять собой заболевания мочевыводящих путей, респираторные заболевания, боль, аутоиммунные заболевания, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нарушения сна, эпилепсию, психические расстройства, артрит, нейродегенерацию, травму головного мозга, инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, церебральный инсульт, тромбоз, атеросклероз, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительное заболевание кишечника, заболевания пищеварительного тракта, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, дыхательную недос-

таточность, половую дисфункцию, сердечно-сосудистые заболевания, сердечную недостаточность, гипертензию, недержание мочи, цистит, артрит, эндометриоз, гематологические заболевания, нарушения развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системные заболевания.

В конкретном варианте реализации заболевания мочевыводящих путей представляют собой, например, недержание мочи, синдром гиперактивного мочевого пузыря, расстройство мочеиспускания или цистит.

В конкретном варианте реализации респираторные заболевания представляют собой, например, респираторные нарушения, включая идиопатический легочный фиброз, хроническую обструктивную болезнь легких, астму, бронхоспазм или кашель (например, хронический кашель).

В конкретном варианте реализации боль представляет собой, например, воспалительную боль, хирургическую боль, висцеральную боль, зубную боль, предменструальную боль, центральную боль, боль вследствие ожогов, мигрень, кластерную головную боль или хроническую боль.

Все патенты и публикации, упомянутые в настоящем документе, полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Общие принципы органической химии можно найти в публикациях Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito: 1999 и March's Advanced Organic Chemistry by Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons, New York: 2007, которые полностью включены в настоящий документ посредством ссылки.

Если не указано иное, термины, используемые в настоящем документе, имеют следующие далее определения, а определения терминов, не упомянутые ниже в настоящем документе, имеют значения, которые обычно понятны специалистам в данной области техники, к которой относится настоящее раскрытие.

Термин "множество" относится к 2, 3, 4 или 5.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения согласно настоящему раскрытию, которую получают с относительно нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотой или основанием. Если соединение, раскрытое в настоящем документе, содержит относительно кислую функциональную группу, то основно-аддитивная соль может быть получена путем приведения нейтральной формы такого соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемого основания в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемые основно-аддитивные соли включают, но не ограничиваются ими: соль лития, соль натрия, соль калия, соль кальция, соль алюминия, соль магния, соль цинка, соль висмута, соль аммония и соль диэтанолamina. Если соединение, раскрытое в настоящем документе, содержит относительно основную функциональную группу, то кислотнo-аддитивная соль может быть получена путем приведения нейтральной формы такого соединения в контакт с достаточным количеством фармацевтически приемлемой кислоты в чистом растворе или подходящем инертном растворителе. Фармацевтически приемлемая кислота включает неорганические кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: хлористоводородную кислоту, бромистоводородную кислоту, иодистоводородную кислоту, азотную кислоту, угольную кислоту, фосфорную кислоту, фосфористую кислоту, серную кислоту и т.п. Фармацевтически приемлемая кислота включает органические кислоты, включая, но не ограничиваясь ими: уксусную кислоту, пропионовую кислоту, щавелевую кислоту, изомасляную кислоту, малеиновую кислоту, малоновую кислоту, бензойную кислоту, янтарную кислоту, субериновую кислоту, фумаровую кислоту, молочную кислоту, миндальную кислоту, фталевую кислоту, бензолсульфовую кислоту, п-толуолсульфовую кислоту, лимонную кислоту, салициловую кислоту, винную кислоту, метансульфовую кислоту, изоникотиновую кислоту, кислую лимонную кислоту, олеиновую кислоту, дубильную кислоту, пантотеновую кислоту, битартрат, аскорбиновую кислоту, гентизиновую кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту, сахаровую кислоту, муравьиную кислоту, этансульфовую кислоту, памоевую кислоту (т.е. 4,4'-метиленис(3-гидрокси-2-нафтойную кислоту)), аминокислоты (например, глутаминовую кислоту, аргинин) и т.п. Если соединение согласно настоящему раскрытию содержит относительно кислые и относительно основные функциональные группы, то последние могут быть превращены в основно-аддитивные соли или кислотнo-аддитивные соли. Подробную информацию можно найти в публикациях Berge et al., "Pharmaceutical Salts", Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19 (1977); или Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use (P. Heinrich Stahl and Camile G. Wermuth, ed., Wiley-VCH, 2002).

Термин "сольват" относится к веществу, образованному путем объединения соединения согласно настоящему раскрытию со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя. Молекулы растворителя в сольвате могут быть расположены упорядоченно или неупорядоченно. Такие растворители включают, но не ограничиваются ими, воду, метанол, этанол и т.п. Описанные выше термины "фармацевтически приемлемая соль" и "сольват" в словосочетании "сольват фармацевтически приемлемой соли" относятся к

1) веществам соединения согласно настоящему раскрытию, которые получают с относительно нетоксичными фармацевтически приемлемыми кислотами или основаниями; и

2) веществам, образованным путем объединения соединения согласно настоящему раскрытию со стехиометрическим или нестехиометрическим количеством растворителя.

"Сольват фармацевтически приемлемой соли" включает, но не ограничивается ими, моногидрат гидрохлорида соединения согласно настоящему раскрытию. Термин "стереоизомер" относится к изомеру, существование которого обусловлено, при одинаковом порядке соединения атомов или групп атомов друг с другом, различиями в их пространственном расположении в молекуле, такому как цис-транс-изомер, оптический изомер или атропоизомер. Эти стереоизомеры могут быть разделены, очищены и обогащены методом асимметрического синтеза или методом хирального разделения (включая, но не ограничиваясь ими, тонкослойную хроматографию, ротационную хроматографию, колоночную хроматографию, газовую хроматографию, жидкостную хроматографию высокого давления и т.д.), а также могут быть получены посредством хирального разделения путем связывания (с участием химических связей и т.д.) или образования соли (с участием физических связей и т.д.) с другими хиральными соединениями.

Термин "таутомер" относится к функциональным изомерам, появляющимся вследствие быстрого перемещения атома в молекуле между двумя положениями. Например, ацетон и 1-пропен-2-ол могут превращаться друг в друга за счет быстрого перемещения атомов водорода на атомах кислорода и α -углерода.

Термин "изотопное соединение" означает, что один или более атомов в соединении замещены одним или более атомами, имеющими определенную атомную массу или массовое число. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединение согласно настоящему раскрытию, включают, но не ограничиваются ими, изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, серы и хлора (например, 2H , 3H , 13C , 14C , 15N , 18O , 17O , 18F , 35S и 36Cl). Изотопное соединение, раскрытое в настоящем документе, в общем может быть получено путем замещения изотопно-немеченных реагентов изотопно-мечеными реагентами в соответствии со способами, описанными в настоящем документе. Термин "кристаллическая форма" относится к форме, в которой ионы или молекулы расположены строго периодически в трехмерном пространстве определенным образом и имеют периодическую, повторяющуюся с определенными интервалами, структуру; из-за различий в этих периодических расположениях могут существовать различные кристаллические формы, т.е. полиморфизм. Термин "оксид азота" относится к N-оксиду, образованному при окислении одного или более атомов азота, когда соединение содержит несколько аминных функциональных групп. Конкретными примерами N-оксидов являются N-оксиды третичных аминов или N-оксиды атома азота азотсодержащего гетероцикла. Соответствующие амины могут быть обработаны окислителем, таким как пероксид водорода или перкислота (например, пероксикарбоновая кислота), с образованием N-оксидов (см. *Advanced Organic Chemistry*, Wiley Interscience, 4th edition, Jerry March, c.). В частности, N-оксиды могут быть получены способом L.W. Deady (*Syn. Comm.* 1977, 7, 509-514), согласно которому аминное соединение подвергают реакции с м-хлорпероксибензойной кислотой (MCPBA), например, в инертном растворителе, таком как дихлорметан.

Если какая-либо переменная (например, R^{1-1-1}) встречается несколько раз в определении соединения, то определение для случая этой переменной в каждом положении не зависит от определения для случая этой переменной в остальных положениях, и значения этих определений не зависят друг от друга и не влияют друг на друга. Таким образом, если некоторая группа замещена 1, 2 или 3 R^{1-1-1} , т.е. эта группа может быть замещена до 3 R^{1-1-1} , то определение R^{1-1-1} в этом положении не зависит от определения R^{1-1-1} в остальных положениях. Кроме того, комбинации заместителей и/или переменных возможны только в том случае, когда такие комбинации приводят к образованию стабильных соединений.

В настоящем документе " $\text{-}\frac{3}{3}\text{-}$ ", используемый в описывающей группы структурной формуле, означает, что соответствующие группы соединены с другими фрагментами и группами в соединении посредством этого участка.

В каждой части настоящего раскрытия описаны соединяющие заместители. Если в структуре явно требуется соединяющая группа, то в качестве соединяющей группы следует понимать переменные Маркуша, перечисленные для такой группы. Например, $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкил в группе " $\text{C}_1\text{-C}_6$ -галогеналкил" следует понимать как $\text{C}_1\text{-C}_6$ -алкилен.

Если не указано иное, аббревиатуры для любых защитных групп, аминокислот и других соединений, используемых в настоящем документе, представлены на основе их широко используемых и принятых аббревиатур или со ссылкой на Комиссию по биохимической номенклатуре IUPAC-IUB (см. *Biochem.*, 1972, 11:942-944).

Термин "оксо" означает, что два атома водорода в метиле замещены кислородом, т.е. метил замещен карбонилом.

Термин "галоген" относится к фтору, хлору, бром или йоду.

Термин "алкил" относится к линейному или разветвленному алкилу, содержащему указанное количество атомов углерода. Примеры алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, трет-бутил, изобутил, втор-бутил, н-пентил, н-гексил, н-гептил, н-октил и т.п.

Термин "алкокси" относится к группе -O-R^X , где R^X представляет собой алкил, определенный выше.

Термин "циклоалкил" относится к одновалентному насыщенному циклическому алкилу, предпочтительно одновалентному насыщенному циклическому алкилу, содержащему от 3 до 7 кольцевых атомов углерода, и более предпочтительно одновалентному насыщенному циклическому алкилу, содержащему от 3 до 6 атомов углерода, такому как циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил.

Термин "гетероциклоалкил" или "гетероалкильное кольцо" относится к насыщенной моноциклической группе, содержащей гетероатомы, и предпочтительно 3-7-членному насыщенному моноциклическому кольцу, содержащему 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Примерами гетероциклоалкила являются: пирролидинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиридинил, тетрагидропирролил, азетидинил, тиазолидинил, оксазолидинил, пиперидил, морфолинил, тиоморфолинил, пиперазинил, азепанил, диазепанил, оксазепанил и т.п.

Термин "гетероциклоалкенил" или "гетероалкенильное кольцо" относится к моноциклической группе, содержащей гетероатомы (эта моноциклическая группа содержит двойные связи без ароматичности), и предпочтительно 3-7-членному моноциклическому кольцу, содержащему 1, 2 или 3 кольцевых гетероатома, независимо выбранных из N, O и S. Примерами гетероциклоалкенила являются: дигидрофуранил, дигидротиенил, дигидропирролил, диоксолил, дигидроимидазолил, дигидропиразолил, дигидротиазолил, дигидроизотиазолил, дигидрооксидазолил, дигидротиадиазолил, дигидротриазаолил, дигидротетразаолил, тетрагидропиридинил, 3,4-дигидро-2H-пиран, пиранил, тиопиранил, дигидропиридинил, дигидропиразирил, дигидропиримидинил, оксазинил, дигидротетразолил и т.п.

Термин "гетероарил" или "гетероарильное кольцо" относится к ароматической группе, содержащей гетероатомы, и предпочтительно ароматическому 5-6-членному моноциклическому кольцу, содержащему 1, 2 или 3 гетероатома, независимо выбранных из азота, кислорода и серы, например, фуранилу, пиридинилу, пиридазинилу, пиримидинилу, пиразинилу, тиенилу, изоксазолилу, оксазолилу, оксадиазолилу, имидазолилу, пирролилу, пиразолилу, триазолилу, тетразолилу, тиазолилу, изотиазолилу и тиадиазолилу.

Термин "фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества" относится к вспомогательным веществам и добавкам, используемым при производстве фармацевтических продуктов и при приготовлении фармацевтических составов, и представляет собой все вещества, содержащиеся в фармацевтических препаратах, за исключением активных ингредиентов. Эти вещества можно найти в Китайской фармакопее (том IV, издание 2015 г.) или в Handbook of Pharmaceutical Excipients (Raymond C Rowe, 2009 г., шестое издание)

Термин "лечение" относится к терапевтическому лечению. Когда имеют место конкретные состояния, лечение относится к

- (1) облегчению одного или более биологических проявлений заболевания или состояния;
- (2) влиянию на (a) одну или более точек в биологическом каскаде, который вызывает состояние или способствует его развитию, или (b) одно или более биологических проявлений состояния;
- (3) облегчению одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с состоянием, или одного или более симптомов, эффектов или побочных эффектов, связанных с состоянием или его лечением; или
- (4) замедлению прогрессирования состояния или одного или более биологических проявлений состояния.

Термин "предотвращение" относится к снижению риска возникновения или развития заболевания или нарушения.

Термин "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения, которое при введении пациенту является достаточным для эффективного лечения заболеваний или состояний, описанных в настоящем документе. "Терапевтически эффективное количество" варьирует в зависимости от соединения, состояния и степени его тяжести и возраста нуждающегося в лечении пациента, но может быть скорректировано по желанию специалистов в данной области техники. Термин "пациент" относится к любому животному, предпочтительно млекопитающему и наиболее предпочтительно человеку, которое должно получить или получило введение соединения или композиции в соответствии с вариантами реализации настоящего раскрытия. Термин "млекопитающее" включает любое млекопитающее. Примеры млекопитающих включают, но не ограничиваются ими, коров, лошадей, овец, свиней, кошек, собак, мышей, крыс, кроликов, морских свинок, обезьян, людей и т.п., при этом наиболее предпочтительными являются люди. Биологическую активность соединений, раскрытых в настоящем документе, можно оценивать с помощью любого известного обычного способа. Подходящие способы детектирования хорошо известны в данной области техники. Например, соединение, раскрытое в настоящем документе, может быть исследовано на ингибирующую активность в отношении P2X₄, фармакокинетическую активность и/или стабильность в микросомах печени и т.д. с помощью обычного подходящего способа.

Способы детектирования, предложенные в настоящем раскрытии, представлены только в качестве примеров и не ограничивают настоящее раскрытие. Соединения, раскрытые в настоящем документе, являются активными в по меньшей мере одном из способов детектирования, предложенных в настоящем раскрытии.

Указанные выше предпочтительные условия могут быть объединены произвольно для получения предпочтительных вариантов реализации настоящего раскрытия без отступления от общих знаний в данной области техники.

Реагенты и исходные вещества, применяемые в настоящем раскрытии, являются коммерчески доступными.

В настоящем раскрытии эффекты, свидетельствующие о положительном прогрессе, представляют

собой следующие: соединение обладает высокой антагонистической активностью в отношении P2X₄, хорошей селективностью, низкой токсичностью и хорошей метаболической стабильностью.

Подробное описание

Настоящее раскрытие дополнительно проиллюстрировано с помощью следующих примеров; однако, эти примеры не следует рассматривать как ограничивающие настоящее раскрытие. В следующих примерах экспериментальные процедуры без указанных условий проводили в соответствии с обычными процедурами и условиями или в соответствии с руководством производителя. В настоящем раскрытии следующие сокращения имеют указанные в скобках значения. DPPA (дифенилфосфорилазид), ТЕМРО (2,2,6,6-тетраметил-1-пиперидон), LDA (диизопропиламид лития), ДМФА (N,N-диметилформамид), ДМА (N,N-диметилацетамид), ДХМ (дихлорметан), ДМЭ (диметоксиэтан), ПЭ (петролейный эфир), ЭА (этилацетат), DIPEA (N,N-диизопропилэтиламин), ТГФ (тетрагидрофуран), Ас (ацетил), MeOH (метанол), Вос (трет-бутоксикарбонил), B₂Pin₂ (бис(пинаколато)дибор), кт (комнатная температура), НАТУ (2-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N,N-тетраметилуруния гексафторфосфат), обр. хол. (условия с обратным холодильником), экв. (эквивалент), R_f (коэффициент удерживания), г (грамм), мг (миллиграмм), моль (моль), ммоль (миллимоль), ч (час), мин (минута), мл (миллилитр), мкл (микролитр).

"В течение ночи" относится к 8-15 ч, например 12 ч; "комнатная температура" относится к 10-30°C; соотношение растворителей (такое как ПЭ/ЭА) относится к объемному соотношению. Если не указано иное, все температуры в описанных ниже примерах приведены в градусах Цельсия. Если не указано иное, реагенты были приобретены у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Arco Chemical Company и Alfa Chemical Company, и использованы без дополнительной очистки. Реагенты общего назначения были приобретены у Shantou Xilong Chemical Plant Co. Ltd., Guangdong Guanghua Sci-Tech Co., Ltd., Guangzhou Chemical Reagent Factory, Tianjin Yuyu Fine Chemical Co., Ltd., Qingdao Tenglong Chemical Reagent Co., Ltd. или Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.

Безводные тетрагидрофуран, диоксан, толуол и диэтиловый эфир получали путем кипячения с обратным холодильником и сушки с помощью металлического натрия. Безводный дихлорметан и хлороформ получали путем кипячения с обратным холодильником и сушки с помощью гидроксида кальция. Этилацетат, петролейный эфир, n-гексан, N,N-диметилацетамид и N,N-диметилформамид предварительно сушили над безводным сульфатом натрия.

Следующие реакции обычно проводили под положительным давлением азота или аргона или путем помещения осушительной трубки над безводным растворителем (если не указано иное), реакционную емкость закрывали подходящей резиновой пробкой и вводили исходное вещество с помощью шприца.

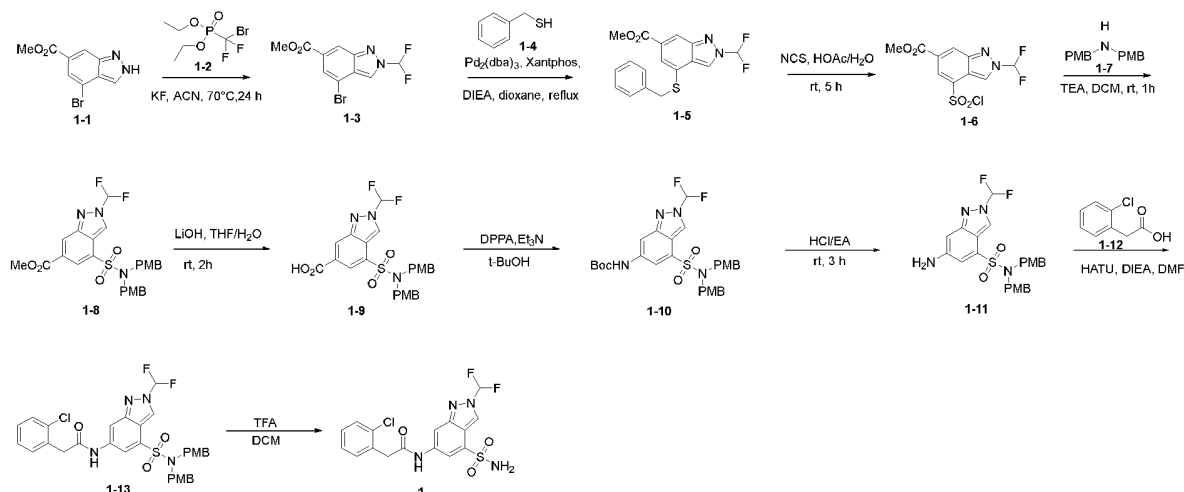
Каждый предмет стеклянной посуды сушили.

Хроматографическая колонка представляла собой колонку с силикагелем. Силикагель (300-400 меш) был приобретен у Qingdao Haiyang Chemical Co., Ltd. Данные спектров ЯМР (представлены в м.д.) получали на ЯМР-спектрометре Bruker Avance 400 или ЯМР-спектрометре Bruker Avance ПИИД600 с использованием CDCl₃, DMSO-d₆, CD₃OD или ацетона-d₆ в качестве растворителей и тетраметилсилана (TMS) (0 ppm) или хлороформа (7,25 ppm) в качестве эталонных стандартов. В случае присутствия расщепленных пиков использованы следующие сокращения: s (синглет), d (дублет), t (триплет), m (мультиплет), br (уширенный), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов), ddd (дублет дублетов дублетов), ddt (дублет дублетов триплетов), dddd (дублет дублетов дублетов дублетов). Константы спин-спинового взаимодействия выражены в герцах (Гц).

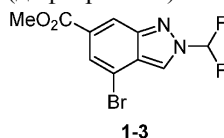
Данные масс-спектрометрии (МС) низкого разрешения получали на ЖХ-МС-спектрометре модели Agilent 6320, оснащенном бинарным насосом G1312A и aG1316ATCC (температуру колонки поддерживали на уровне 30°C), с автоматическим пробоотборником G1329A и детектором G1315BDAD, используемым для анализа, и источником для ИЭР, прилагаемым к ЖХ-МС-спектрометру.

Два указанных выше спектрометра были оснащены колонкой Agilent Zorbax SB-C₁₈ (2,1×30 мм, 5 мкм). Объем вводимой пробы определяли по концентрации образца; скорость потока составляла 0,6 мл/мин; значения пиков ВЭЖХ регистрировали при длинах волн из УФ-видимого диапазона 210 и 254 нм.

Пример 1.



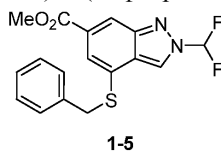
Стадия 1. Получение метил 4-бром-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-карбоксилата.



Соединение 1-1 (20,0 г, 78,4 ммоль) растворяли в ацетонитриле (250 мл), затем добавляли KF (18,3 г, 314,9 ммоль) и промежуточное соединение 1-2 (бромдифторметандиэтилфосфат, 62,9 г, 235,6 ммоль) и, после того как добавление было завершено, смесь нагревали до 60°C в течение 24 ч в атмосфере азота. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор фильтровали, остаток на фильтре промывали ЭА (250 мл), фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и концентрат перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 1-3 (6,0 г, 25,3% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=304,9$.

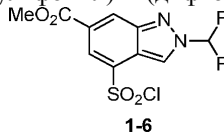
Стадия 2. Получение метил-4-(бензилтио)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-карбоксилата.



В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение 1-3 (19,0 г, 62,3 ммоль), диоксан (380 мл), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (5,7 г, 6,2 ммоль), Xantphos (1,8 г, 3,1 ммоль), промежуточное соединение 1-4 (бензилмеркаптан, 23,2 г, 186,8 ммоль) и DIEA (32,3 г, 249,9 ммоль), и смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение ночи в атмосфере азота. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор фильтровали, остаток на фильтре промывали ЭА, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 1-5 (19,2 г, 88,5% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=349,0$.

Стадия 3. Получение метил-4-(хлорсульфонил)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-карбоксилата.

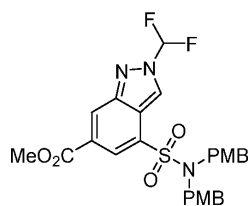


Промежуточное соединение 1-5 (21,0 г, 60,3 ммоль) растворяли в смешанном растворе ледяной уксусной кислоты (180 мл) и воды (60 мл), добавляли порциями NCS (32,2 г, 241,1 ммоль), и после того как добавление было завершено, реакционный раствор подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. Твердое вещество осаждали, исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, затем реакционный раствор фильтровали, и твердое вещество промывали водой (50 мл×2) и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали чистый продукт; фильтрат дважды подвергали экстракции посредством ЭА, и органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, перемешивали с помощью силикагеля и очищали с

помощью колоночной хроматографии и затем концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 1-6 (19,0 г, 97% выход) в форме твердого вещества белого цвета вместе с осадком на фильтре.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 324,9/326,9$.

Стадия 4. Получение метил-4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-карбоксилата.

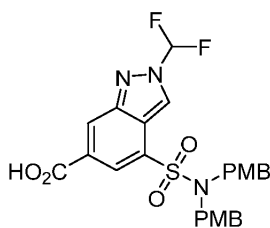


1-8

Промежуточное соединение 1-7 (бис-(4-метоксибензил)-амин, 18,1 г, 70,2 ммоль) растворяли в дихлорметане (250 мл), затем добавляли ТЭА (17,8 г, 175,6 ммоль), и после перемешивания при комнатной температуре в течение 10 мин, к смеси добавляли промежуточное соединение 1-6 (19,0 г, 58,5 ммоль) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч; после того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали, перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 1-8 (18,0 г, 57,1% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M-H]^+ = 546,2$.

Стадия 5. Получение 4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты.

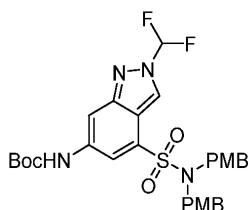


1-9

Промежуточное соединение 1-8 (17,5 г, 32,1 ммоль) растворяли в смешанном растворе тетрагидрофурана (300 мл) и воды (75 мл), затем добавляли моногидрат гидроксида лития (6,8 г, 160,1 ммоль), затем смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч, и после того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя и добавляли воду (100 мл), и pH довели до 4-5 с помощью HCl (1 н.); твердое вещество осаждали и фильтровали, остаток на фильтре промывали 3 раза водой и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 1-9 (17,0 г, 99% выход) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M-H]^+ = 532,1$.

Стадия 6. Получение трет-бутил-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-ил)карбамата.

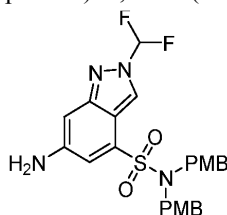


1-10

Промежуточное соединение 1-9 (16,6 г, 31,2 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (320 мл), затем добавляли DPPA (12,9 г, 46,9 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин в атмосфере N₂, добавляли триэтиламин (12,7 г, 124,9 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, и нагревали до температуры кипения с обратным холодильником 90°C в течение 3 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду и подвергали экстракции 2 раза посредством ЭА, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали, перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 1-10 (5,0 г, 27% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M-H]^+ = 603,2$.

Стадия 7. Получение 6-амино-2-(дифторметил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-2H-индазол-4-сульфонамида.

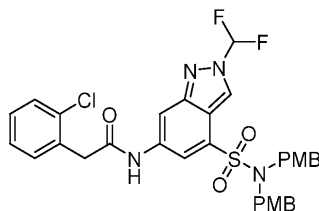


1-11

Промежуточное соединение 1-10 (5,0 г, 8,3 ммоль) растворяли в ЭА (40 мл), затем добавляли раствор HCl в ЭА (3,0 М, 40 мл), смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч, и твердое вещество осаждалось; после того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор непосредственно концентрировали с помощью роторного испарителя, и полученное твердое вещество суспендировали со смешанным раствором (ПЭ/ЭА=5/1), фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 1-11 (4,2 г, 99,0% выход) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M-H]^+ = 503,1$.

Стадия 8. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

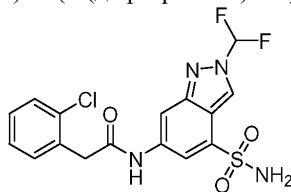


1-13

Промежуточное соединение 1-12 (2-хлорфенилуксусная кислота, 2,14 г, 12,536 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл), затем добавляли НАТУ (4,77 г, 12,536 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере N₂, добавляли DIEA (4,3 г, 33,430 ммоль) и промежуточное соединение 1-11 (4,2 г, 8,358 ммоль) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч; после того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду и подвергали экстракции 2 раза посредством ЭА, органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали, перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 1-13 (3,4 г, 62% выход) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M-H]^+ = 655,10$.

Стадия 9. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



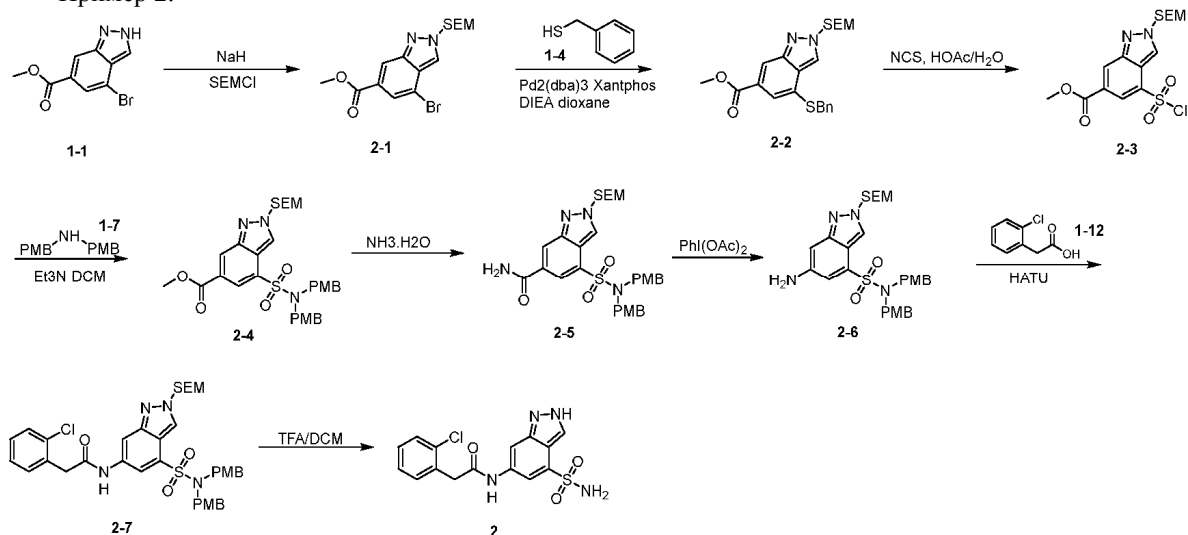
1

Промежуточное соединение 1-13 (3,4 г, 5,198 ммоль) растворяли в дихлорметане (60 мл), затем добавляли ТФУ (60 мл), и смесь подвергали реакции при 40°C в течение 3 ч; после того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали соединение 1 (1,7 г, 79% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

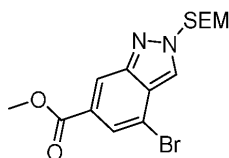
ЖХ-МС: $[M-H]^+ = 415,0$.

¹H ЯМР (400 МГц, d-DMCO) δ 10,70 (s, 2H), 10,70 (s, 2H), 8,96 (d, J=0,9 Гц, 2H), 8,96 (d, J=0,9 Гц, 2H), 8,36 (s, 18H), 8,35 (d, J=9,0 Гц, 25H), 8,33 (s, 5H), 8,19 (s, 11H), 8,19 (s, 10H), 8,04 (s, 6H), 8,04 (s, 5H), 7,84 (d, J=1,6 Гц, 21H), 7,84 (d, J=1,6 Гц, 20H), 7,66 (s, 40H), 7,66 (s, 41H), 7,46 (ddd, J=7,4, 3,9, 1,9 Гц, 42H), 7,46 (ddd, J=7,4, 3,9, 1,9 Гц, 40H), 7,39-7,27 (m, 43H), 7,36-7,29 (m, 42H), 3,91 (s, 40H), 3,91 (s, 41H), 3,33 (s, 26H), 2,50 (dt, J=3,6, 1,8 Гц, 29H), 2,07 (s, 6H).

Пример 2.



Стадия 1. Получение метил-4-бром-2((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты.

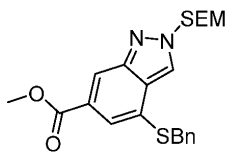


2-1

В трехгорлую колбу добавляли соединение 1-1 (20 г, 78,41 ммоль), затем добавляли ДМФА (300 мл), и к смеси добавляли NaH (4,08 г, 60% чистота, 101,93 ммоль) порциями в бане с ледяной водой, подвергали реакции при комнатной температуре в течение 30 мин, по каплям добавляли SEMCl (16,99 г, 101,93 ммоль) в бане с ледяной водой, и после завершения добавления по каплям подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре. После завершения реакции по данным ТСХ на следующий день, реакционный раствор вливали в 500 мл (0,2 М) лимонной кислоты в ледяной воде, и полученный раствор подвергали экстракции ЭА (300 мл×3), промывали насыщенным раствором NaCl (20 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 2-1 (37,5 г, 70,7% чистота, 87,7% выход) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=385,1.

Стадия 2. Получение метил-4-бензилтио-2((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты.

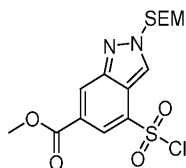


2-2

В одnogорлую колбу добавляли промежуточное соединение 2-1 (4,8 г, 12,46 ммоль), бензилтиол (4,6 г, 37,4 ммоль), DIEA (7,1 г, 49,8 ммоль), Pd₂(dba)₃ (1,1 г, 1,25 ммоль) и Xantphos (360 мг, 0,6 ммоль), и смесь подвергали реакции при 85°C в течение ночи в атмосфере N₂. После завершения реакции по данным ТСХ на следующий день, реакционный раствор непосредственно перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 2-2 (5,6 г) в форме жидкости светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=429,2.

Стадия 3. Получение метил-4-хлорсульфонил-2((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты.

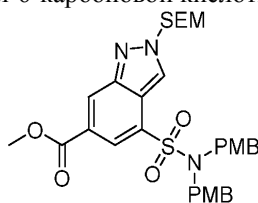


2-3

В одnogорлую колбу добавляли промежуточное соединение 2-2 (5,6 г, 13,1 ммоль), затем добавляли HOAc (50 мл) и H₂O (10 мл), NCS (13,9 г, 104,5 ммоль) добавляли порциями после того как растворение было завершено, и после того как добавление было завершено, реакционный раствор подвергали реакции в течение ночи при комнатной температуре; После завершения реакции по данным ТСХ на следующий день, к реакционному раствору добавляли H₂O (150 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА, промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 2-3 (3,3 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=405,1.

Стадия 4. Получение метил-4-(N,N-бис(4-метоксибензил)аминсульфонил)-2((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-6-карбоновой кислоты.

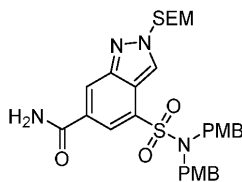


2-4

В трехгорлую колбу последовательно добавляли NH(PMB)₂ (2,3 г, 8,9 ммоль) и Et₃N (1,2 г, 12,2 ммоль), затем добавляли ДХМ (40 мл), промежуточное соединение 2-3 (3,3 г, 8,2 ммоль) добавляли порциями в бане со льдом, и после того как добавление было завершено, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли H₂O (80 мл), проводили экстракцию с помощью ДХМ (30 мл×2), промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 2-4 (1,7 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=626,2.

Стадия 5. Получение 4-(N,N-бис(4-метоксибензил)аминсульфонил)-2((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-6-карбоксамид.

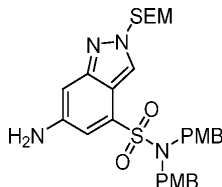


2-5

В закрытый контейнер добавляли промежуточное соединение 2-4 (1,5 г, 2,4 ммоль), затем добавляли водный раствор аммиака (4 мл) и диоксан (4 мл), и закрытый контейнер запечатывали и проводили реакцию на масляной бане при 110°C в течение 5 ч; после завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор подвергали экстракции ДХМ (10 мл×2), сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 2-5 (0,5 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=611,2.

Стадия 6. Получение 6-амино-4-(N,N-бис(4-метоксибензил)-2((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-4-сульфонамида.

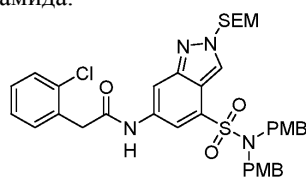


2-6

В одnogорлую колбу добавляли промежуточное соединение 2-5 (300 мг, 491,2 мкмоль) и DBU (149,5 мг, 982,3 мкмоль), затем добавляли ТГФ (2 мл) и H₂O (0,7 мл), PhI(OAc)₂ (189,8 мг, 589,4 мкмоль) добавляли в бане со льдом и, после того как добавление было завершено, смесь подвергали реакции в бане со льдом в течение 5 мин. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли Na₂SO₃ для гашения реакции, добавляли воду (5 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА (10 мл×2), сушили, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 2-6 (232,0 мг).

ЖХ-МС: [M+H]⁺=583,2.

Стадия 7. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-(2-хлорфенил)ацетамида).

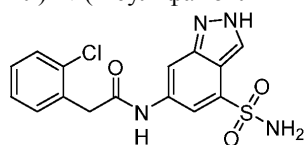


2-7

В однокорную колбу добавляли промежуточное соединение 2-6 (300 мг, 514,7 мкмоль), о-хлорфенилуксусную кислоту (131,7 мг, 772,2 мкмоль), Et₃N (156,3 мг, 1,5 ммоль) и HATU (293,6 мг, 772,2 мкмоль), затем добавляли ДМФА (2 мл), и после того как добавление было завершено, смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи; после завершения реакции по данным ТСХ на следующий день, к реакционному раствору добавляли воду (10 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА (5 мл×2), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 2-7 (320,0 мг) в форме масла коричневого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=735,2.

Стадия 8. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



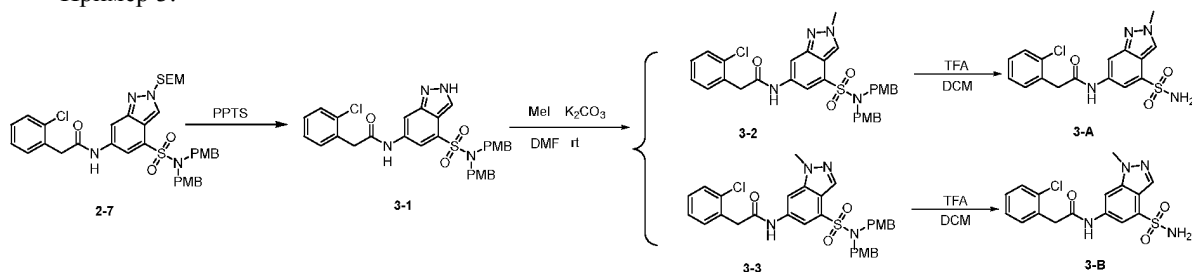
2

В однокорную колбу добавляли промежуточное соединение 2-7 (60,0 мг, 81,6 мкмоль), затем добавляли ТФУ (2 мл) и ДХМ (2 мл), и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи; после завершения реакции по данным ТСХ на следующий день, реакционный раствор концентрировали, неочищенный продукт отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 2 (6,1 мг, 96,9% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

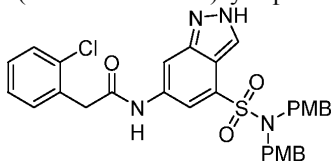
ЖХ-МС: [M+H]⁺=365,0.

¹H ЯМР (400 МГц, d₆-ДМСО) δ 13,31 (s, 1H), 10,66 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,55 (s, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 3,89 (s, 2H).

Пример 3.



Стадия 1. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенила).

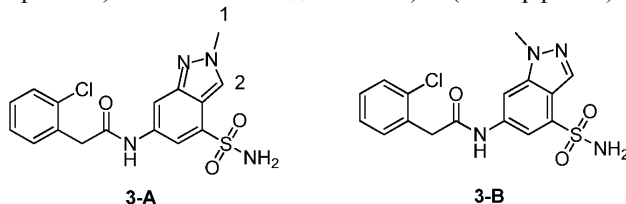


3-1

В однокорную колбу добавляли промежуточное соединение 2-7 (1,7 г, 2,3 ммоль), PPTS (2,9 г, 11,6 ммоль) и NMP (15 мл), смесь подвергали реакции при 135 °С в течение ночи в атмосфере N₂, и после завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (100 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА (30 мл×3), промывали насыщенным солевым раствором, сушили над Na₂SO₄, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 3-1 (3,0 г, неочищенное) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=605,1.

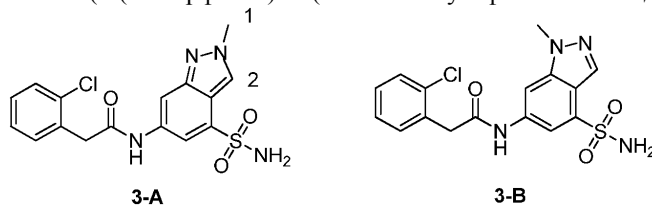
Стадия 2. Получение промежуточного соединения 3-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-метил-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 3-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-метил-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



Промежуточное соединение 3-1 (300,0 мг, 0,5 ммоль), иодметан (510,0 мг, 1,5 ммоль) и K_2CO_3 (414,0 мг, 1,5 ммоль) растворяли в ДМФА и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи для проведения реакции. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (5 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, и сушили над сульфатом натрия, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 3-2 (220,0 мг, масло желтого цвета) и промежуточное соединение 3-3 (30,0 мг, масло желтого цвета) в соответствии с различными хроматографическими решениями.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 619,0$.

Стадия 3. Получение соединения 3-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-метил-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 3-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-метил-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 3-2 (200 мг, 0,3 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали и подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 3-A (6,1 мг, 96,9% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 379,1$.

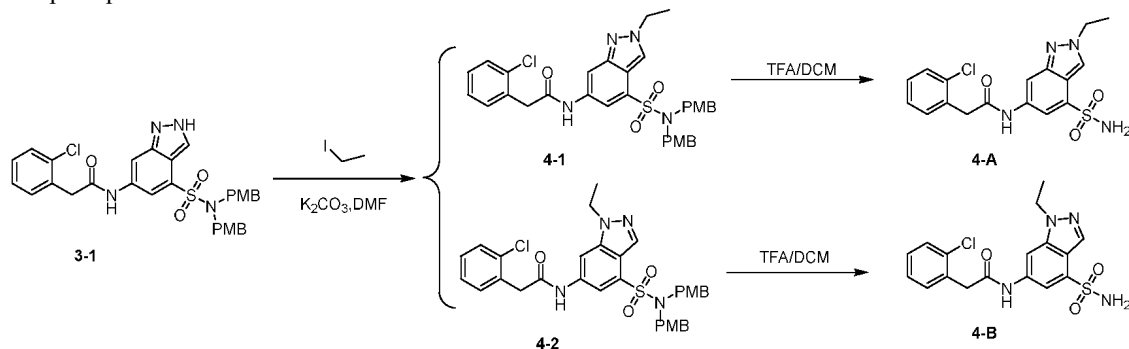
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,23 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 8,17 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,70 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,39-7,33 (m, 2H), 7,28-7,19 (m, 2H), 3,95 (s, 3H), 3,87 (s, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 3-A коррелируют.

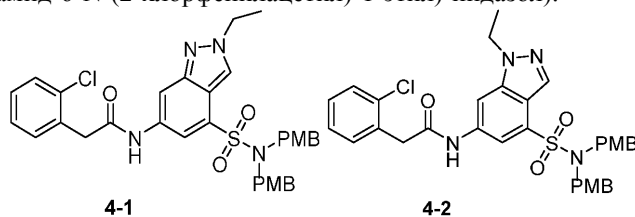
Промежуточное соединение 3-3 (30 мг, 0,045 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 3-B (6,1 мг, 96,5% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 379,1$.

Пример 4.



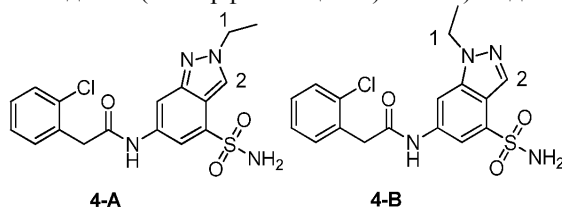
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 4-1 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфонамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-2-этил)-индазол) и промежуточного соединения 4-2 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфонамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-1-этил)-индазол).



Промежуточное соединение 3-1 (180 мг, 298,0 мкмоль) и иодэтан (186 мг, 1,2 ммоль) растворяли в ДМФА (3 мл), затем добавляли K_2CO_3 , и затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции реакционный раствор вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции $EtOAc$, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 4-1 (30,0 мг, масло желтого цвета) и промежуточное соединение 4-2 (60,0 мг, масло желтого цвета) из различных хроматографических решений.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 633,0$.

Стадия 2. Получение соединения 4-A ((4-сульфонамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-2-этил)-индазола) и соединения 4-B ((4-сульфонамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-1-этил)-индазола).



Промежуточное соединение 4-1 (30,0 мг, 47,4 мкмоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), затем добавляли ТФУ (0,5 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 4-A (5,0 мг) в форме твердого порошка белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 393,0$.

1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,46 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,83 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,43 (dd, $J=5,2, 2,4$ Гц, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 4,51 (q, $J=7,3$ Гц, 3H), 3,93 (s, 2H), 1,61 (t, $J=7,3$ Гц, 3H).

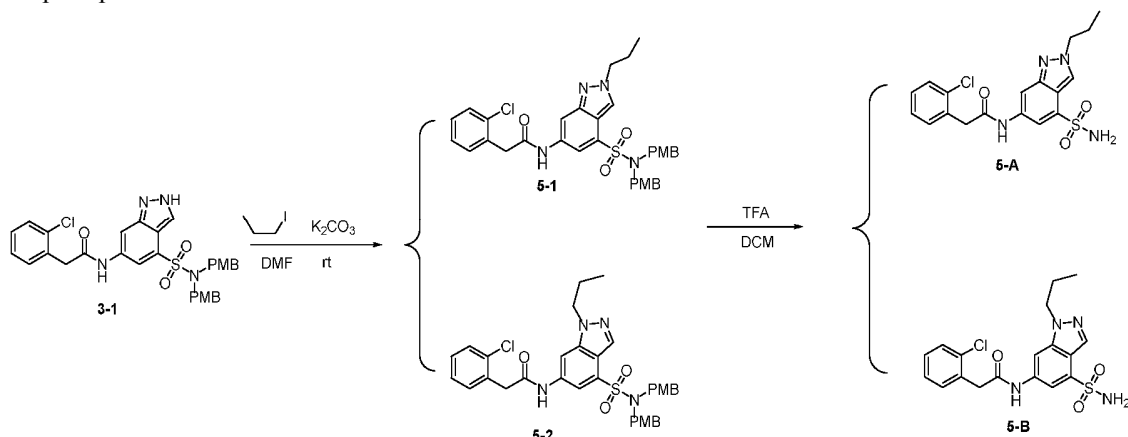
Промежуточное соединение 4-2 (60,0 мг, 94,8 мкмоль) растворяли в ТГФ (1 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, и после завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 4-B (4,6 мг) в форме твердого порошка белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 393,1$.

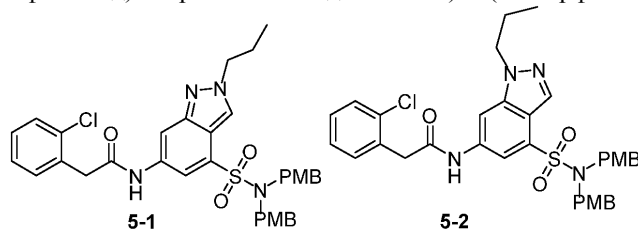
1H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,70 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,68 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 4,37 (q, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,35 (t, $J=7,2$ Гц, 3H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 4-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 4-B не коррелируют.

Пример 5.



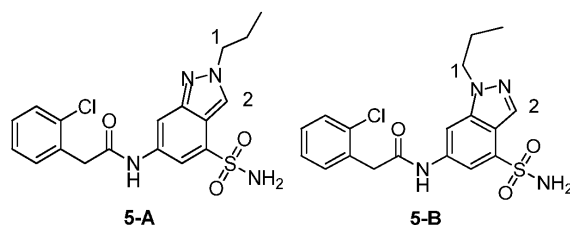
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 5-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфонамид)-2-пропил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 5-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфонамид)-1-пропил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



Промежуточное соединение 3-1 (300,0 мг, 0,5 ммоль), иодпропан (510,0 мг, 1,5 ммоль) и K_2CO_3 (414,0 мг, 1,5 ммоль) растворяли в ДМФА и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи для проведения реакции. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (5 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали смесь (212,0 мг) промежуточного соединения 5-1 и промежуточного соединения 5-2 в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 647,1$.

Стадия 2. Получение соединения 5-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-пропил-4-сульфиламино-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 5-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-пропил-4-сульфиламино-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



Смесь (200,0 мг, 0,31 ммоль) промежуточного соединения 5-1 и промежуточного соединения 5-2 растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 5-A (13,0 мг, твердое вещество белого цвета) и соединение 5-B (10,5 мг, твердое вещество белого цвета).

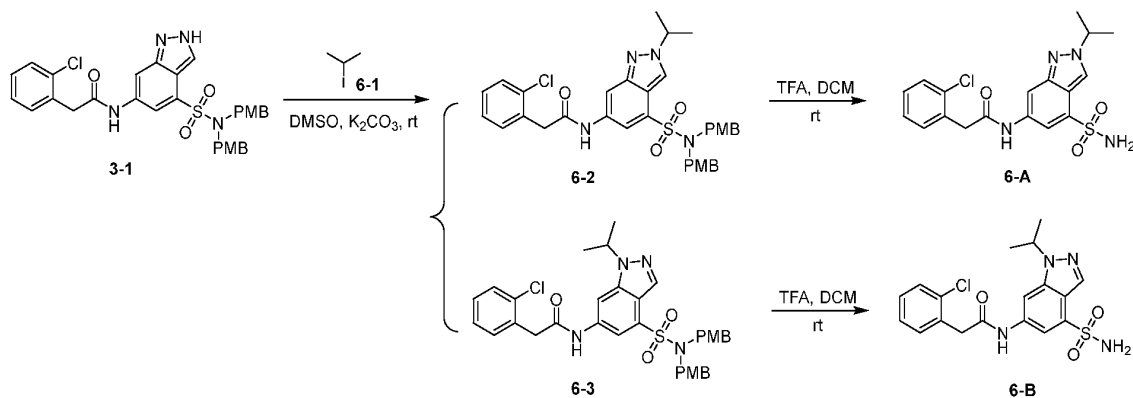
ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 407,1$.

Соединение 5-A: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 9,13 (s, 1H), 8,25 (s, 2H), 7,73 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,33 (d, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,19 (s, 2H), 6,17 (s, 2H), 4,28 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,81 (s, 2H), 0,87 (s, 3H).

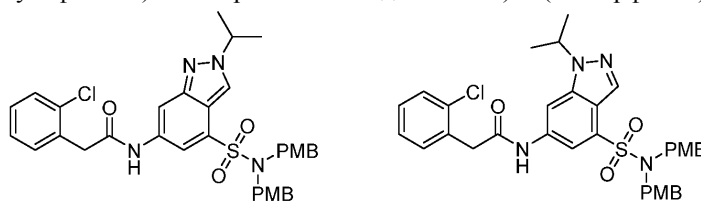
Соединение 5-B: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,24 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,25 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,57 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,32 (dd, $J=6,8, 2,4$ Гц, 2H), 7,19 (dt, $J=4,8, 4,0$ Гц, 2H), 6,81 (s, 2H), 4,21 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,83 (s, 2H), 1,80 (dt, $J=14,6, 7,4$ Гц, 2H), 0,80 (t, $J=7,4$ Гц, 3H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 5-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 5-B не коррелируют.

Пример 6.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 6-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-изопропил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 6-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-изопропил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



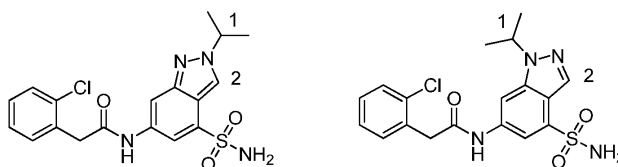
6-2

6-3

Промежуточное соединение 3-1 (210,0 мг, 347,1 мкмоль) растворяли в ДМСО (10 мл), затем добавляли промежуточное соединение 6-1 (118,0 г, 694,1 мкмоль) и K_2CO_3 (95,9 мг, 694,1 мкмоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (30 мл) и этилацетат (30 мл) для разбавления с последующим разделением жидкостей. Органическую фазу собирали, водную фазу подвергали экстракции ЭА (30 мл×3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным Na_2SO_4 , и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 6-2 (120,0 мг, масло желтого цвета) и промежуточное соединение 6-3 (30,0 мг, масло желтого цвета) в соответствии с различными хроматографическими решениями.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=647,1$.

Стадия 2. Получение соединения 6-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-изопропил-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 6-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-изопропил-4-сульфамоил-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



6-A

6-B

Промежуточное соединение 6-2 (100,0 мг, 154,5 мкмоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли ТФУ (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, реакцию останавливали. Растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H_2O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 6-A (35,0 мг, 95,9% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=407,1$.

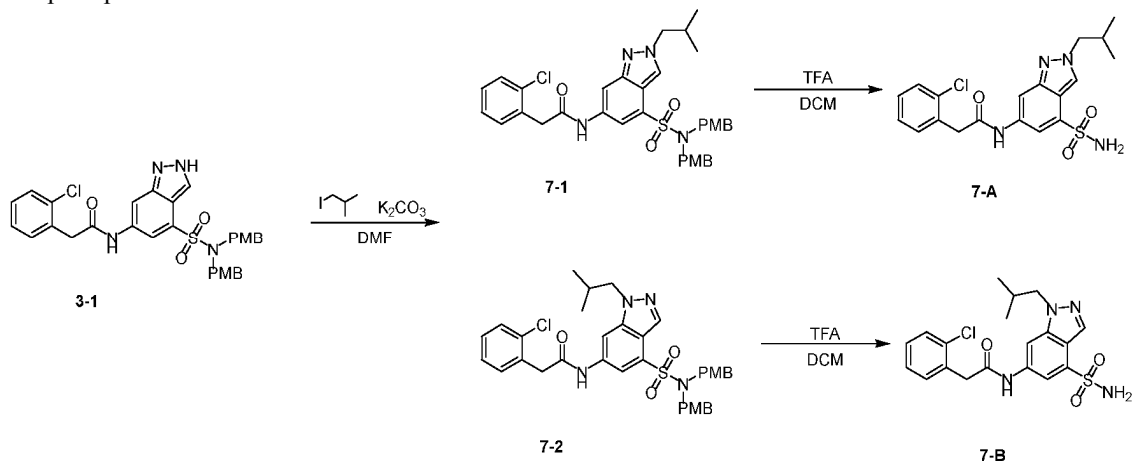
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,70 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,48-7,44 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,90-4,83 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 1,47 (s, 3H), 1,46 (s, 3H).

Промежуточное соединение 6-3 (30,0 мг, 46,5 мкмоль) растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли ТФУ (1 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, реакцию останавливали. Растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H_2O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 6-B (5,0 мг, 95,9% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

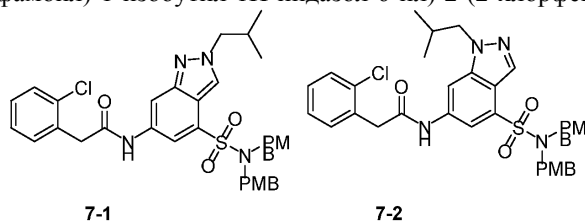
ЖХ-МС: $[M+H]^+=407,1$.

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 6-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 6-B не коррелируют.

Пример 7.



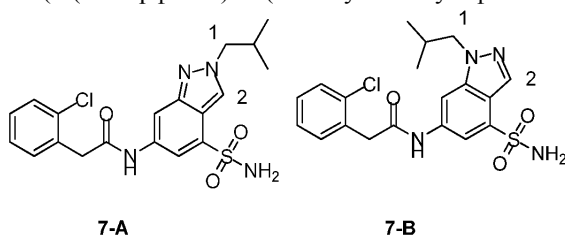
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 7-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-(2-изобутил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил) ацетамида) и промежуточного соединения 7-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-изобутил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



Промежуточное соединение 3-1 (600 мг, 1,0 ммоль), 1-иод 2-метилпропан (913,9 мг, 5,0 ммоль) и карбонат калия (274,6 мг, 2,0 ммоль) последовательно добавляли к ДМФА (5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (в течение 14 ч), и после того как реакция была завершена, как показала ЖХ-МС, к реакционному раствору добавляли воду (25 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (100 мл×3). Масляные фазы объединяли, промывали 3 раза насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 7-1 (твердое вещество белого цвета, 80,0 мг, 81,2% чистота) и промежуточное соединение 7-2 (твердое вещество белого цвета, 1,3 г, 86,9% чистота).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 661,2$.

Стадия 2. Получение соединения 7-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-изобутил-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 7-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-изобутил-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 7-1 (80,0 мг, 0,1 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл), к реакционному раствору добавляли ТФУ (1 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (в течение 14 ч). После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали твердое вещество красноватого цвета (54,0 мг), которое очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение 7-A (14,5 мг, 99,6% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H+2]^+ = 421,1$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,73 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,71 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 4,16 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,19 (dp, $J=13,6, 6,8$ Гц, 1H), 0,84 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Промежуточное соединение 7-2 (64,0 мг, 0,097 ммоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл), к реакционному раствору добавляли ТФУ (1 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (в течение 14 ч). После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали твердое вещество красноватого цвета (44,0 мг, 75,0% чистота).

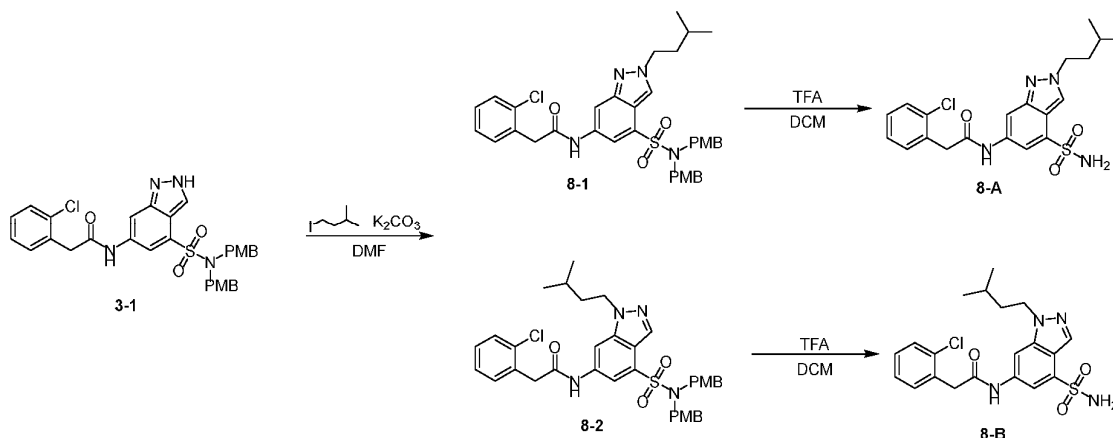
та), которое очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение 7-B (6,3 мг, 98,7% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 421,1$.

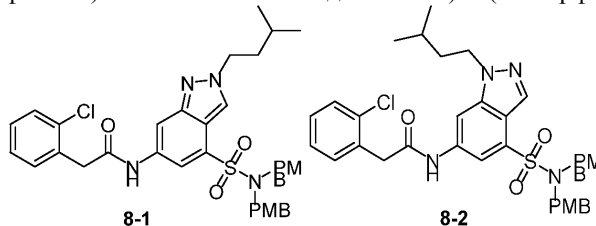
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,24 (d, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,29 (td, $J=13,5, 6,7$ Гц, 1H), 0,87 (d, $J=6,7$ Гц, 6H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 7-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 7-B не коррелируют.

Пример 8.



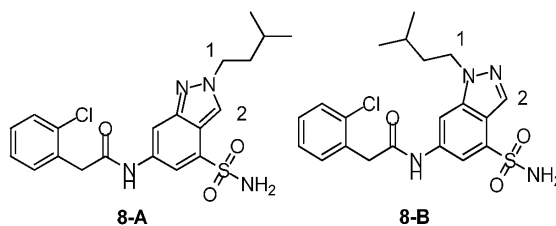
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 8-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-изоопентил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 8-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-изоопентил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



Промежуточное соединение 3-1 (600 мг, 1,0 ммоль), 1-иод-3-метилбутан (983,7 мг, 5,0 ммоль) и карбонат калия (274,6 мг, 2,0 ммоль) последовательно добавляли к ДМФА (5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (в течение 14 ч), и после того как реакция была завершена, как показала ЖХ-МС, к реакционному раствору добавляли воду (25 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (100 мл \times 3). Масляные фазы объединяли, промывали 3 раза насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 8-1 (твердое вещество белого цвета, 29,0 мг, 96,1% чистота) и промежуточное соединение 8-2 (твердое вещество белого цвета, 47,0 мг, 81,4% чистота).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 675,2$.

Стадия 2. Получение соединения 8-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-изоопентил-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединении 8-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-изоопентил-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 8-1 (29,0 мг, 43,0 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл), и к реакционному раствору добавляли ТФУ (1 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (в течение 14 ч). После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали твердое вещество красноватого цвета (24,0 мг), которое очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение 8-A (5,1 мг, 99,4% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=435,1$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,70 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,35-7,26 (m, 2H), 4,35 (t, $J=7,0$ Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 1,67 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,42 (dt, $J=13,3, 6,5$ Гц, 1H), 0,87 (d, $J=6,6$ Гц, 6H).

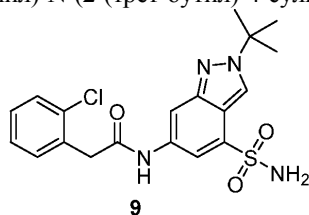
Промежуточное соединение 8-2 (47,0 мг, 70,0 мкмоль) растворяли в дихлорметане (1,5 мл), к реакционному раствору добавляли ТФУ (1 мл) и затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи (в течение 14 ч). После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали твердое вещество красноватого цвета (35,0 мг), которое очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение 8-В (7,2 мг, 99,4% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=435,10$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,44 (s, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 4,45 (t, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,81 (q, $J=7,0$ Гц, 2H), 1,52 (dt, $J=13,3, 6,7$ Гц, 1H), 0,92 (d, $J=6,5$ Гц, 6H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 8-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 8-В не коррелируют.

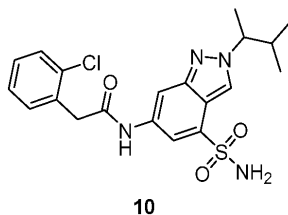
Пример 9. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(трет-бутил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=421,1$.

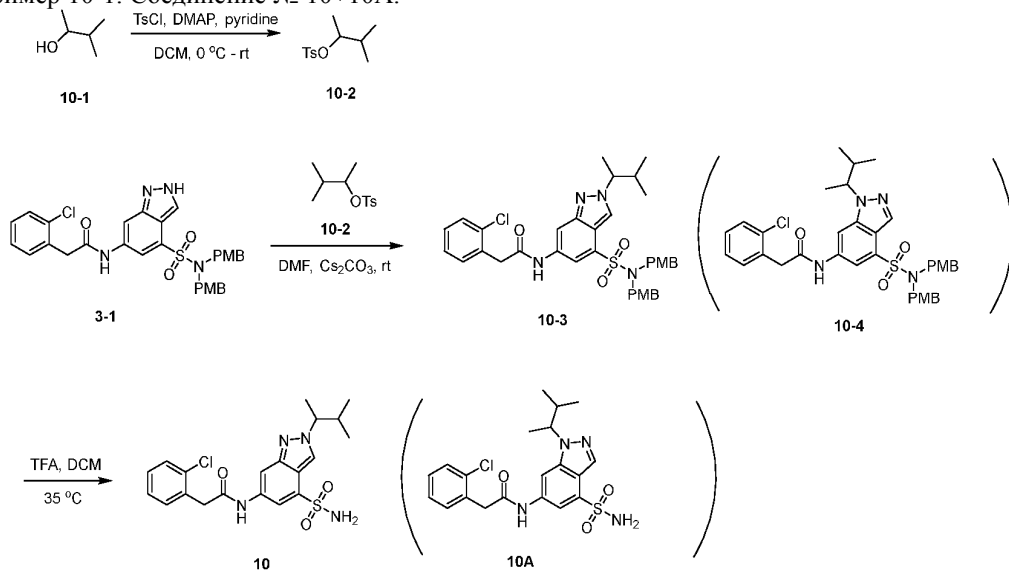
Пример 10. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(3-метилбутан-2-ил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



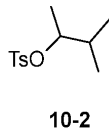
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=435,1$.

Пример 10-1. Соединение № 10+10А.



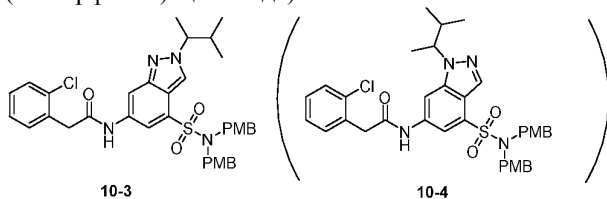
Стадия 1. Получение 3-метилбутан-2-ил 4-метилбензолсульфоната



Промежуточное соединение 10-1 (3-метилбутан-2-ол) (1,0 г, 11,34 ммоль) растворяли в ДХМ (15 мл), затем добавляли DMAP (138,6 мг, 1,13 ммоль) и пиридин (1,79 г, 22,69 ммоль). Систему охлаждали до 0°C, добавляли TsCl (2,81 г, 14,75 ммоль), нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:5), к реакционному раствору добавляли 50 мл воды и 50 мл дихлорметана для разбавления с последующим разделением жидкостей. Органическую фазу собирали, и растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 10-2 (920 мг) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 243$.

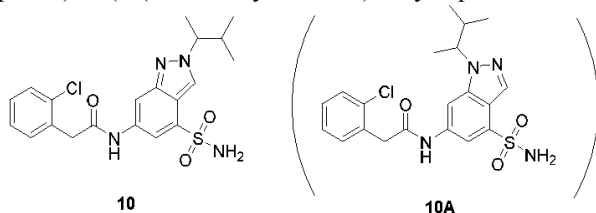
Стадия 2. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(3-метилбутан-2-ил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(3-метилбутан-2-ил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



Промежуточное соединение 3-1 (700,0 мг, 1,16 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл), затем добавляли промежуточное соединение 10-2 (420,5 мг, 1,74 ммоль) и Cs_2CO_3 (753,8 мг, 2,31 ммоль), и смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:2), к реакционному раствору добавляли 50 мл воды и 50 мл этилацетата для разбавления с последующим разделением жидкостей. Органическую фазу собирали, водную фазу подвергали экстракции этилацетатом (50 мл×3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным Na_2SO_4 , и растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали смесь (700,2 мг) промежуточного соединения 10-3 (промежуточное соединение 10-4) в форме масла коричневого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 675$.

Стадия 3. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(3-метилбутан-2-ил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида и (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(3-метилбутан-2-ил)-4-сульфамоил-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



Смесь (670,2 мг, 992,53 мкмоль) промежуточного соединения 10-3 (промежуточное соединение 10-4) растворяли в ДХМ (7 мл), затем добавляли ТФУ (7 мл), и смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (MeOH:ДХМ=1:10), реакцию останавливали. Растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп. -ВЭЖХ с использованием системы H_2O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 10 (40,5 мг, 99,73% чистота) в форме твердого вещества бежевого цвета и соединение 10A (55,6 мг, 99,55% чистота) в форме твердого вещества бежевого цвета.

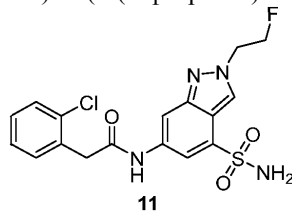
ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 435,05$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm) 10,50 (s, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,40 (p, $J=6,8$ Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 2,22-2,13 (m, 1H), 1,54 (d, $J=6,8$ Гц, 3H), 0,95 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,67 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 435,05$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ (ppm) 10,71 (s, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 4,39-4,31 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 2,22-2,12 (m, 1H), 1,47 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,97 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 0,61 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

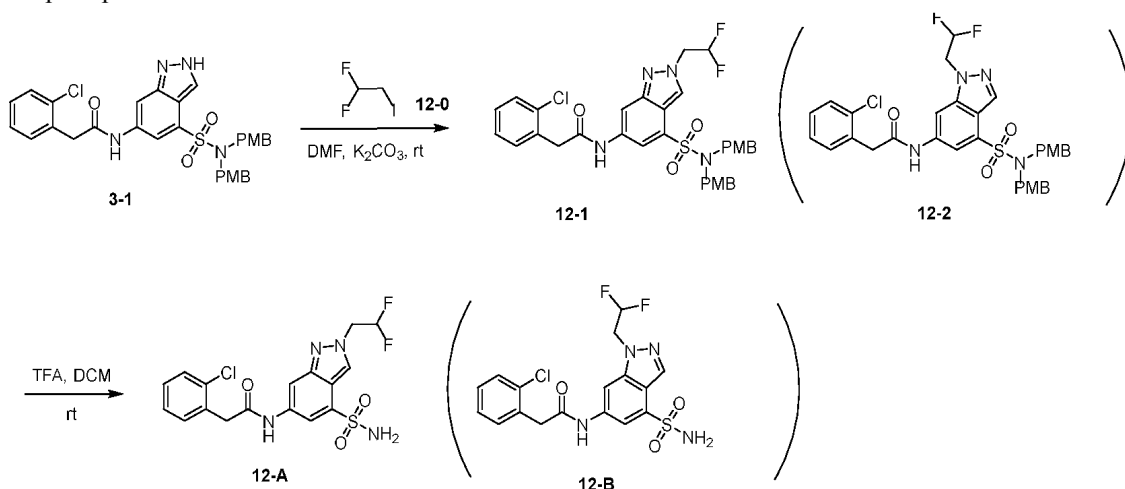
Пример 11. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-фторэтил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



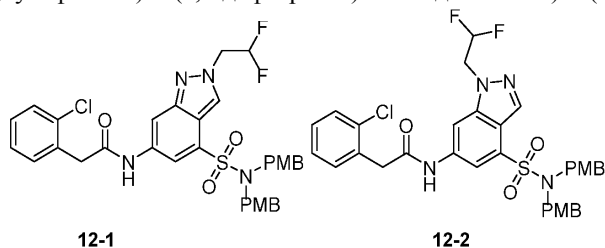
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 411,1$.

Пример 12.



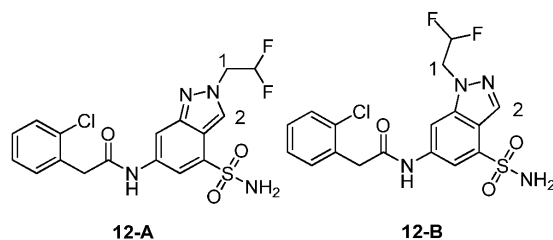
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 12-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоамил)-2-(2,2-дифторэтил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетида) и промежуточного соединения 12-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоамил)-1-(2,2-дифторэтил)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетида).



Промежуточное соединение 3-1 (180,0 мг, 297,5 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл), затем добавляли промежуточное соединение 12-0 (85,7 мг, 446,2 мкмоль) и K_2CO_3 (61,7 мг, 446,2 мкмоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (50 мл) и этилацетат (50 мл) для разбавления с последующим разделением жидкостей. Органическую фазу собирали, промывали насыщенным солевым раствором (2 мл \times 3), и сушили над безводным Na_2SO_4 , и растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали смесь (190,0 мг) промежуточное соединение 12-1 и промежуточное соединение 12-2 в форме коричневого твердого вещества.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 669,10$.

Стадия 2. Получение соединения 12-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2,2-дифторэтил)-4-сульфоамил)-2Н-индазол-6-ил)ацетида) и соединения 12-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2,2-дифторэтил)-4-сульфоамил)-1Н-индазол-6-ил)ацетида).



Смесь (180,0 мг, 269,0 мкмоль) промежуточного соединения 12-1 и промежуточного соединения 12-2 растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли ТФУ (5 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, реакцию останавливали. Растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H_2O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 12-A (4,1 мг, 94,8% чистота) в форме твердого вещества бежевого цвета и соединение 12-B (16,2 мг, 98,610% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

Соединение 12-A.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 429,05$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,58 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 6,68 (t, $J=3,5$ Гц, 1H), 6,54 (t, $J=3,6$ Гц, 1H), 6,41 (t, $J=3,6$ Гц, 1H),

5,07-4,95 (m, 2H), 3,89 (s, 2H).

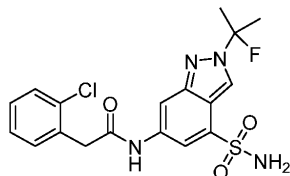
Соединение 12-B.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 429,00$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,73 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,75 (d, $J=0,9$ Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 6,53 (t, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,39 (t, $J=3,1$ Гц, 1H), 6,26 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,94-4,82 (m, 2,9 Гц, 2H), 3,89 (s, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 12-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 12-B не коррелируют.

Пример 13. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-фторпропан-2-ил)-4-сульфоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

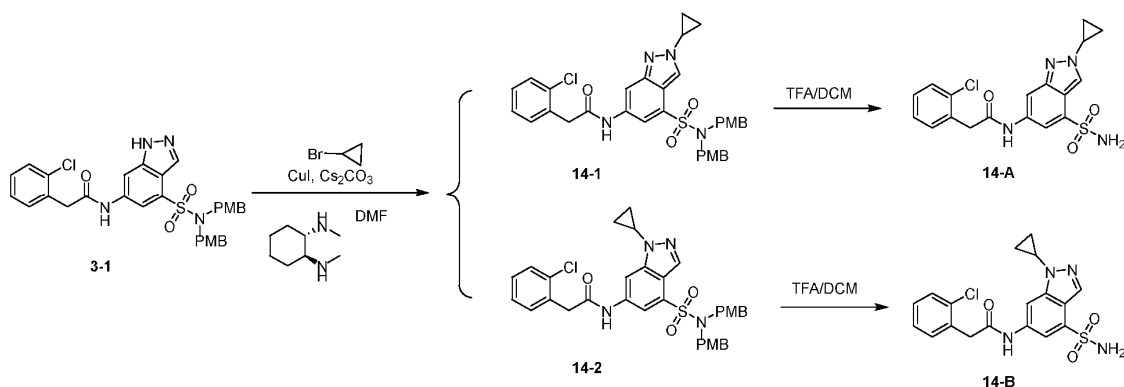


13

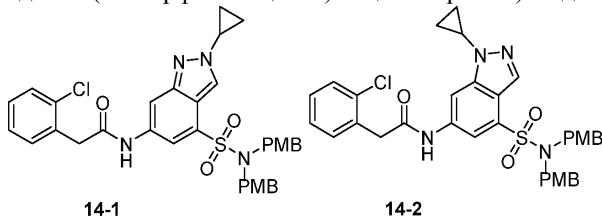
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 425,08$.

Пример 14.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 14-1 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-2-циклопропил)-индазола) и промежуточного соединения 14-2 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-1-циклопропил)-индазола).



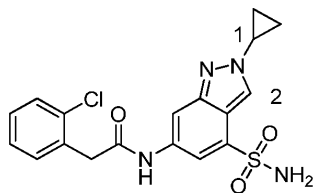
14-1

14-2

Промежуточное соединение 3-1 (400 мг, 0,66 ммоль) и бромциклопропан растворяли в ДМФА (5 мл), затем добавляли Cs_2CO_3 (424 мг, 1,3 ммоль), CuI (12,5 мг, 66 мкмоль) и транс-N,N'-диметил-1,2-циклогександиамин (18,5 мг, 130,0 мкмоль). Реакционный раствор перемешивали при 110°C в течение ночи в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, и затем вливали в воду, и полученный раствор подвергали экстракции $EtOAc$. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 14-1 (140,0 мг, масло желтого цвета) и промежуточное соединение 14-2 (100,0 мг, масло желтого цвета).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 645$.

Стадия 2. Получение соединения 14-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-4-сульфоамид-2H-индазол-6-ил)ацетамида).



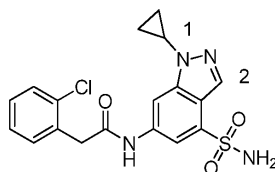
14-A

Промежуточное соединение 14-1 (140,0 мг, 220,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл), затем добавляли ТФУ (2 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и полученный раствор подвергали экстракции EtOAc . Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 14-А (20,7 мг) в форме твердого порошка белого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=405,1$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,53 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,74 (d, $J=1,0$ Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,48-7,41 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 6,18-6,07 (m, 1H), 5,33-5,24 (m, 2H), 5,10 (d, $J=6,0$ Гц, 2H), 3,88 (s, 2H).

Стадия 3. Получение соединения 14-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-циклопропил-4-сульфамоил-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



14-B

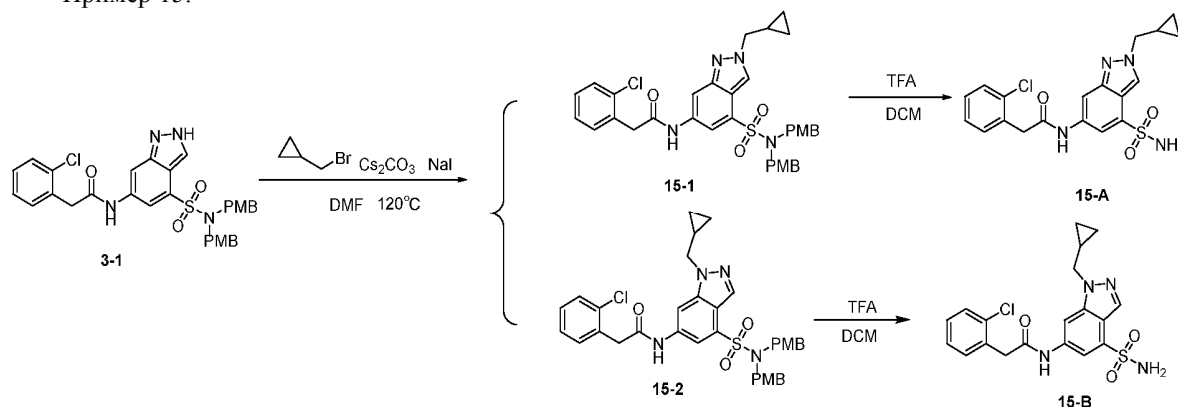
Промежуточное соединение 14-2 (100,0 мг, 150,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (2 мл), затем добавляли ТФУ (2 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и полученный раствор подвергали экстракции EtOAc . Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 14-В (13,7 мг) в форме твердого порошка белого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=405,0$.

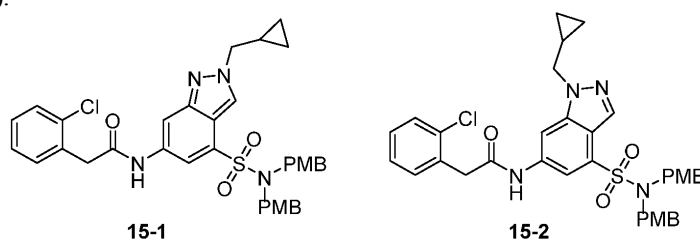
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 10,73 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 8,26 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,73 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,47-7,42 (m, 2H), 7,35-7,29 (m, 2H), 6,05-5,92 (m, 2H), 5,16 (dd, $J=10,3, 1,4$ Гц, 1H), 5,03 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,97 (dd, $J=17,1, 1,5$ Гц, 1H), 3,90 (s, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (НОЕ) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 14-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 14-В не коррелируют.

Пример 15.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 15-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфонамид)-2-(циклопропилметил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 15-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(циклопропилметил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

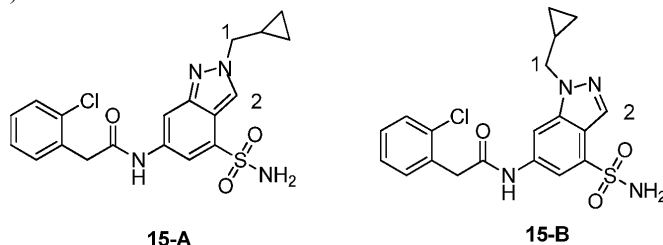


Промежуточное соединение 3-1 (300,0 мг, 0,5 ммоль), бромметилциклопропан (201,0 мг, 1,5 ммоль), Cs_2CO_3 (525,0 мг, 1,5 ммоль) и NaI (225,0 мг, 1,5 ммоль) растворяли в ДМФА и перемешивали при 120°C в течение ночи для проведения реакции. После того как исходный реакционный материал полностью

прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (5 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, и фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 15-1 (220,0 мг) и промежуточное соединение 15-2 (30,0 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 659$.

Стадия 2. Получение соединения 15-А (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклопропилметил)-4-сульфонамидо-2Н-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 15-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(циклопропилметил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 15-1 (200,0 мг, 0,30 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 15-А (12,0 мг) в форме твердого порошка белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 419,1$.

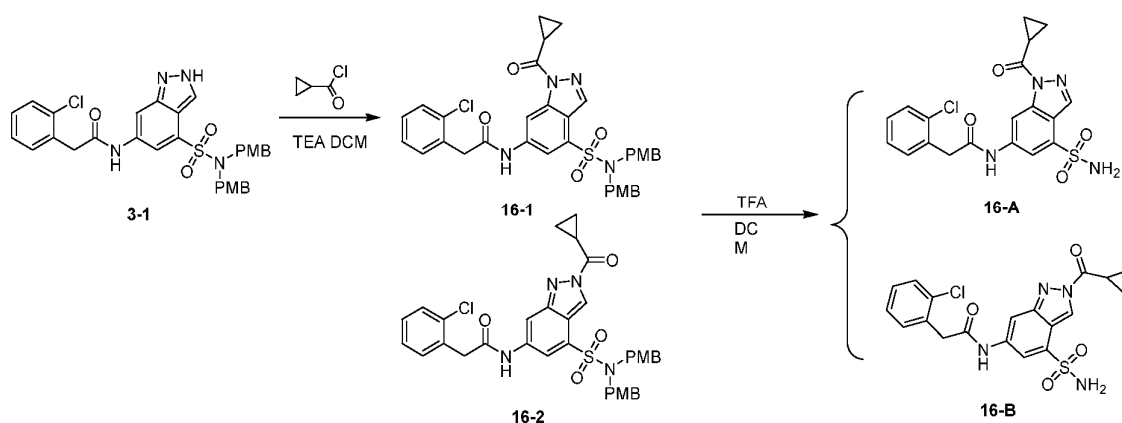
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 2H), 0,52-0,44 (m, 2H), 0,40-0,33 (m, 2H).

Промежуточное соединение 15-2 (30,0 мг, 0,045 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 15-В (3,0 мг) в форме твердого порошка белого цвета.

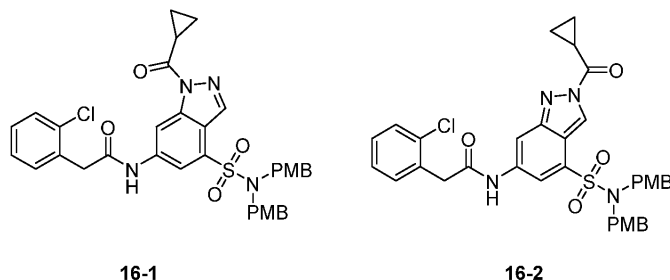
ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 419,1$.

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 15-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 15-В не коррелируют.

Пример 16.



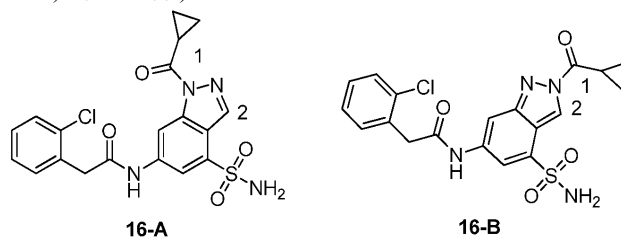
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 16-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(циклопропилкарбонил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 16-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-(циклопропилкарбонил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



Промежуточное соединение 3-1 (800 мг, 1,34 ммоль), циклопропанкарбонилхлорид (45,9 мг, 0,34 ммоль) и триэтиламин (400 мг, 3,96 ммоль) последовательно растворяли в ДХМ (16 мл), затем по каплям добавляли циклопропанкарбонилхлорид (165,6 мг, 1,6 ммоль) в бане со льдом, и после того как добавление было завершено, смесь медленно нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) для гашения реакции, и дважды подвергали экстракции посредством ДХМ (5 мл). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали смесь (1,0 г) промежуточного соединения 16-1 и промежуточного соединения 16-2 в форме жидкого масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 673$.

Стадия 2. Получение соединения 16-A (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(циклопропилкарбонил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 16-B (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклопропилкарбонил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида).



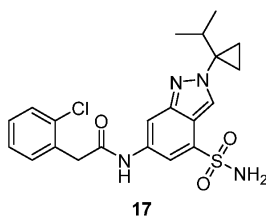
Смесь (900 мг, 1,34 ммоль) промежуточное соединение 16-1 и промежуточное соединение 16-2 растворяли в ДХМ (18 мл), затем добавляли ТФУ (36 мл), и смесь перемешивали при 45°C в течение ночи. После того как исходный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, pH доводили до 8 с помощью насыщенного бикарбоната натрия, и неочищенный продукт дважды подвергали экстракции посредством (10 мл, ДХМ/ДФФА=10/1) и концентрировали, в результате чего получали масло (2,1 г, неочищенное), которое очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали неочищенный продукт (1,3 г, ДМФА), который разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием H₂O/CAN системы и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 16-A (51,6 мг, 96,8% чистота) в форме твердого вещества белого цвета и соединение 16-B (11,6 мг, 96,9% чистота) в форме твердого вещества белого цвета. Где для соединения 16-A.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 433$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,87 (s, 1H), 8,98 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,61 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,12 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,43 (td, J=5,2, 2,3 Гц, 2H), 7,35-7,23 (m, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,14 (dq, J=7,5, 5,1 Гц, 1H), 1,28-1,00 (m, 4H).

Результаты 2D-НЯМР (НМВС) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 16-A не коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 16-B коррелируют.

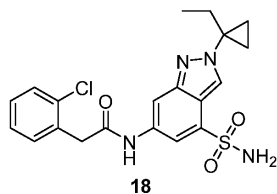
Пример 17. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(1-изопропилциклопропил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 447,1$.

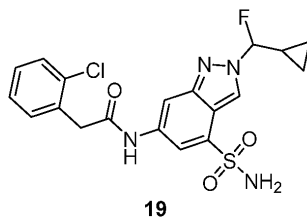
Пример 18. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(1-этилциклопропил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 433,1$.

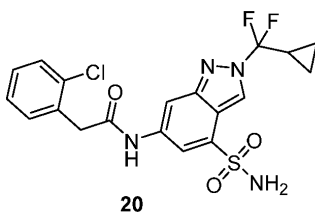
Пример 19. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклопропилфторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 437,1$.

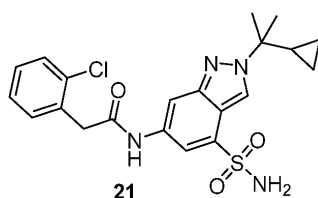
Пример 20. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклопропилдифторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 455,1$.

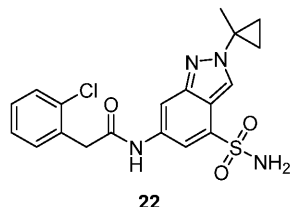
Пример 21. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-циклопропилпропан-2-ил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 447,1$.

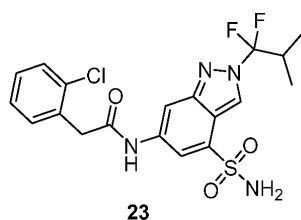
Пример 22. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(1-метилциклопропил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 419,1$.

Пример 23. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(1,1-дифтор-2-метилпропил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.

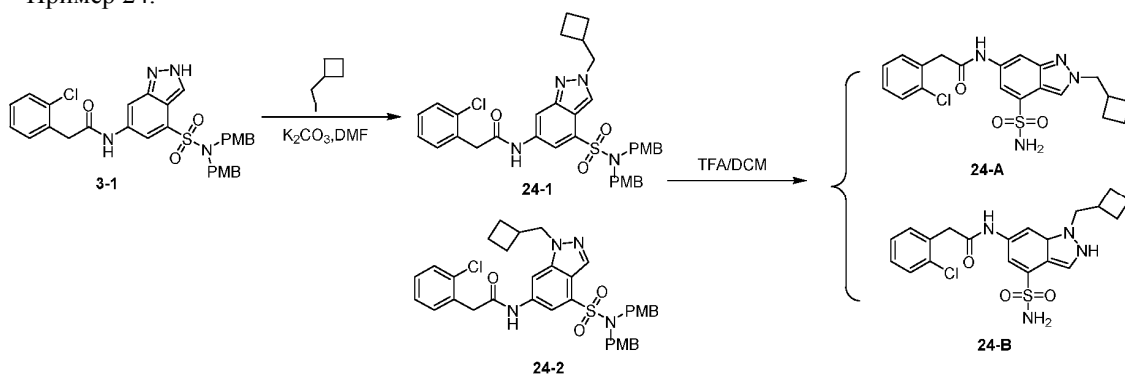


23

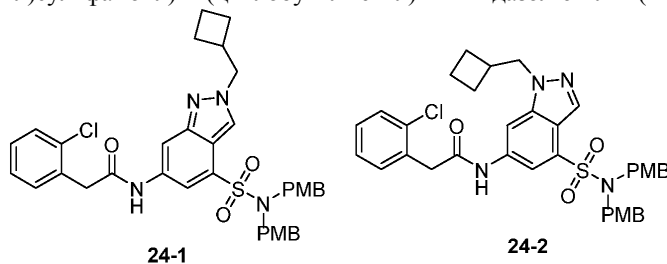
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 457,1$.

Пример 24.



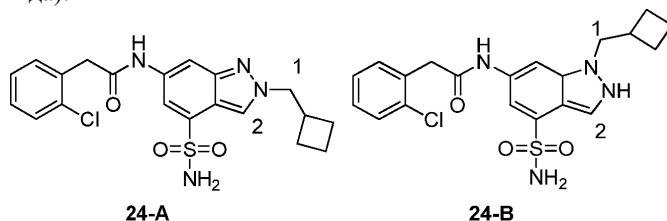
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 24-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида)) и промежуточного соединения 24-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(2-хлорфенил)ацетамида)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида)).



Промежуточное соединение 3-1 (180,0 мг, 30,0 мкмоль) последовательно растворяли в ДМФА (5 мл), затем добавляли циклобутилодметан (61,0 мг, 31,0 мкмоль) и карбонат калия (82,0 мг, 60,0 мкмоль) и смесь три раза продували посредством N_2 , перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч, и отбирали пробы; после того как исходный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор разбавляли ЭА (20 мл), промывали водой (10 мл), перемешивали в течение 10 мин, и оставляли стоять для отделения органической фазы. Органическую фазу последовательно промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония и насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 24-1 и промежуточного соединения 24-2 в форме красного масла (200,0 мг, неочищенное).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 673,2$.

Стадия 2. Получение соединения 24-А (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклобутилметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 24-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(циклобутилметил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида).



Смесь промежуточного соединения 24-1 и промежуточного соединения 24-2 (0,2 г, 30,0 мкмоль, неочищенное) растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли ТФУ (10 мл), и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение 16 ч и отбирали пробы; после того как реакция была завершена, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор разбавляли ДХМ (50 мл), и pH довели до 8-9 с помощью твердого Na_2CO_3 , и систему перемешивали и оставляли стоять для отделения ДХМ-фазы. Водную фазу

дважды подвергали экстракции посредством ДХМ (20 мл). ДХМ-фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, и фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием H_2O/CH_3CN системы и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 24-А (3,2 мг, 98,4% чистота) в форме твердого вещества белого цвета и соединение 24-В (7,4 мг, 99,2% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

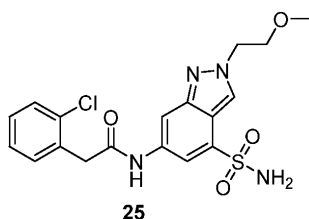
ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 433,1$.

Соединение 24-А: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 8,45 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,71 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,34-7,30 (m, 2H), 4,46 (d, $J=7,3$ Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,92-2,87 (m, 1H), 2,02-1,96 (m, 2H), 1,88-1,79 (m, 4H).

Соединение 24-В: 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,69 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,37 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,82-2,77 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 2H), 1,84-1,75 (m, 4H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 24-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 24-В не коррелируют.

Пример 25. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-метоксиэтил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

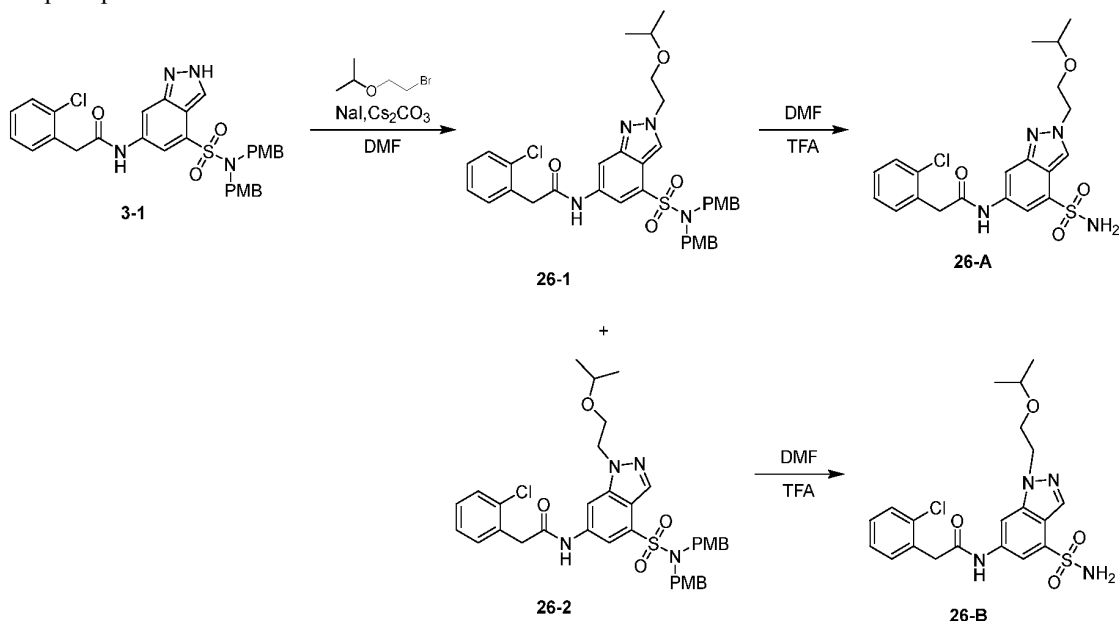


25

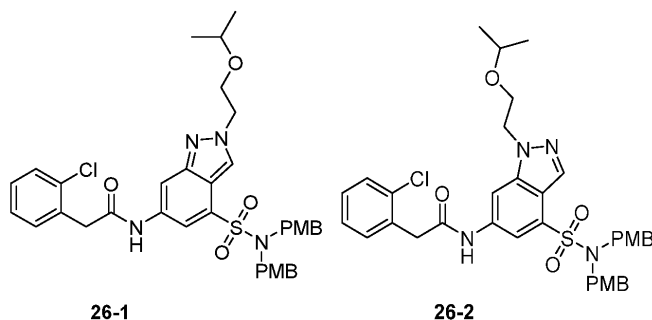
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 423,1$.

Пример 26.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 26-1 (N-(4-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-(2-изопропоксиэтил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил) ацетамида) и промежуточного соединения 26-2 (N-(4-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(2-изопропоксиэтил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

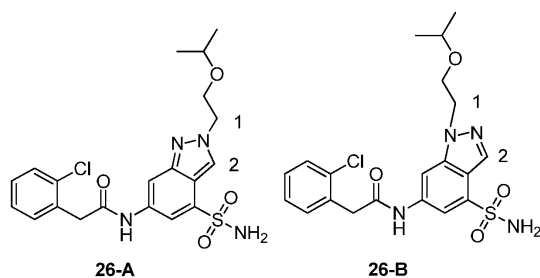


26-1

26-2

Промежуточное соединение 3-1 (200,0 мг, 330,0 мкмоль), 2-бромэтанол (110,0 мг, 660,0 мкмоль), NaI (50 мг, 330 мкмоль) и Cs₂CO₃ (161,0 мг, 500,0 мкмоль) растворяли в ДМФА (5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 70°C в течение 24 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл), водную фазу подвергали экстракции ЭА (100 мл×3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали смесь (100 мг) промежуточное соединение 26-1 и промежуточное соединение 26-2 в форме твердого вещества желтого цвета.

Стадия 2. Получение соединения 26-А (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-изопропоксиэтил)-4-сульфамойл-2Н-индазол-6-ил)ацетамид) и соединение 26-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2-изопропоксиэтил)-4-сульфамойл-1Н-индазол-6-ил)ацетамид).



Промежуточное соединение 26-1 и промежуточное соединение 26-2 (100,0 мг, 145,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (1,0 мл), и реакционный раствор медленно добавляли ТФУ (1,0 мл), нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, и когда исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием H₂O/MeCN системы и лиофилизировали, в результате чего получали target products соединения 26-А (твердое вещество белого цвета, 2 мг, 96,8% чистота) и соединение 26-В (твердое вещество белого цвета, 1 мг, 97,6% чистота).

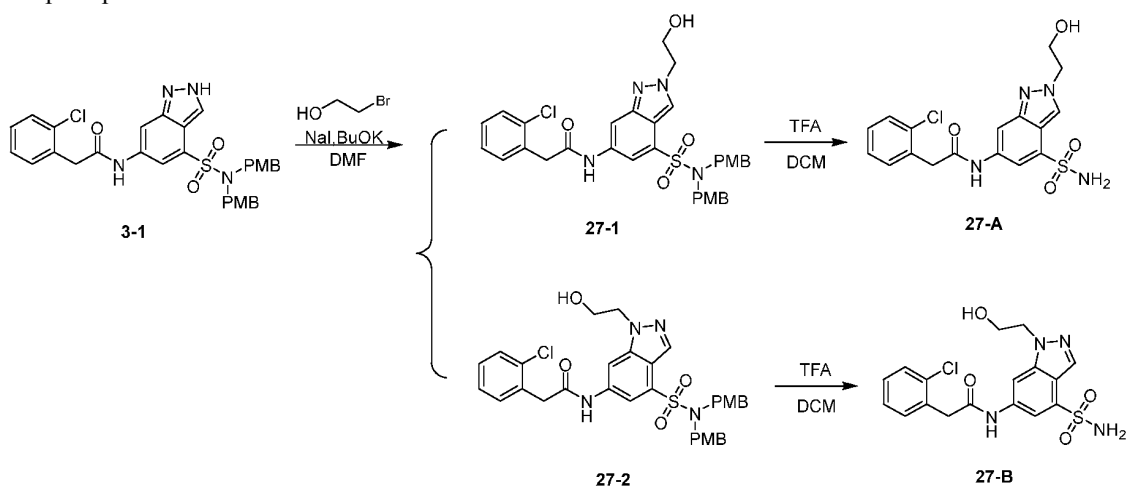
ЖХ-МС: [M+H]⁺=451,1.

Соединение 26-А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (s, 1H), 8,49 (d, J=0,6 Гц, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,47-7,41 (m, 2H), 7,32 (s, 2H), 4,54 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,88 (d, J=2,6 Гц, 2H), 3,87 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,51 (s, 1H), 1,01 (d, J=6,0 Гц, 6H).

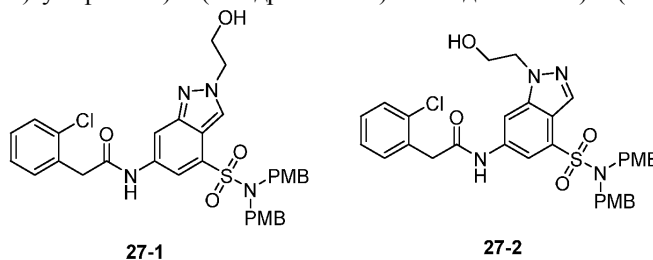
Соединение 26-В: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,66 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (t, J=4,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,47-7,39 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 4,45 (dd, J=14,4, 9,0 Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,73 (t, J=5,2 Гц, 2H), 3,46-3,40 (m, 1H), 0,92 (t, J=4,8 Гц, 6H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 26-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 26-В не коррелируют.

Пример 27.



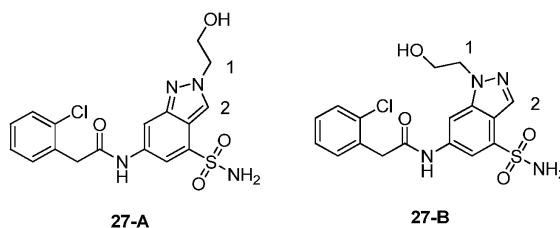
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 27-1 (N-(4-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид) и промежуточное соединение 27-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид).



Промежуточное соединение 3-1 (400 мг, 0,66 ммоль), 2-бромэтанол (110 мг, 1,32 ммоль), NaI (100 мг, 0,66 ммоль) и BuOK (110 мг, 0,66 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 140°C в течение 24 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл), водную фазу подвергали экстракции ЭА (100 мл×3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 27-1 (150 мг) в форме твердого вещества желтого цвета и промежуточное соединение 27-2 (30 мг) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 409,1$.

Стадия 2. Получение соединения 27-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 27-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 27-1 (150 мг, 0,23 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), и к реакционному раствору медленно добавляли ТФУ (0,5 мл), нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ и исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/MeCN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 27-A (18,6 мг, 98,35 % чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 409,05$.

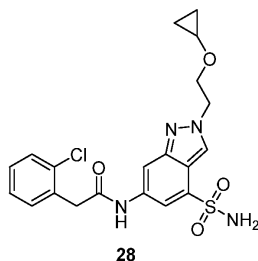
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 8,49 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 2H), 5,01 (t, J=5,4 Гц, 1H), 4,46 (t, J=5,4 Гц, 2H), 3,88 (p, J=5,6 Гц, 3H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 27-A коррелируют.

Промежуточное соединение 27-2 (30 мг, 0,04 ммоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), и к реакционному раствору медленно добавляли ТФУ (0,5 мл), нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, и когда исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/MeCN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 27-B (3,6 мг, 98,3 % чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 409,05$.

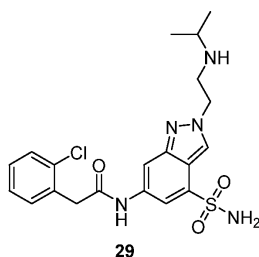
Пример 28. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-циклопропилоксиэтил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 26.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 449,1$.

Пример 29. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-(изопропиламино)этил)-4-сульфоамил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

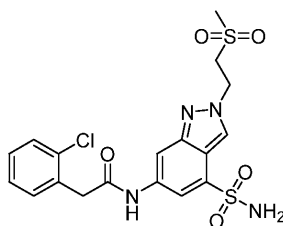


29

Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 26.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 449,2$.

Пример 30. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-(метилсульфонил)этил)-4-сульфоамил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

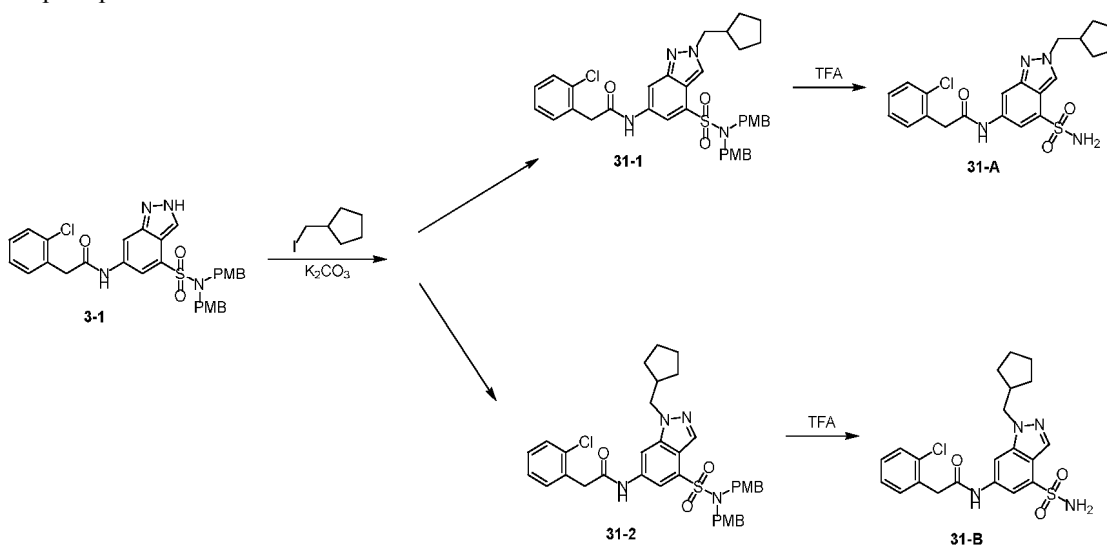


30

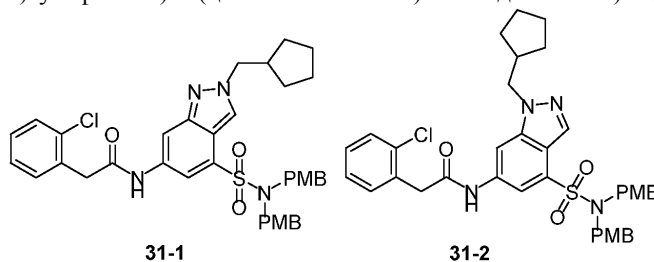
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 26.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 471,1$.

Пример 31.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 31-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоамил)-2-(циклопентилметил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 31-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоамил)-1-(циклопентилметил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



31-1

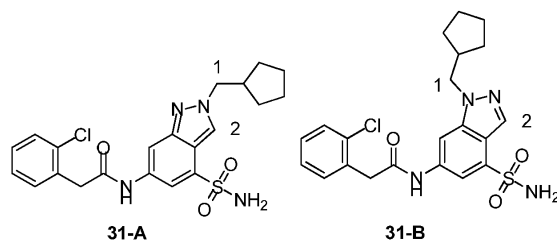
31-2

В однокорную колбу добавляли промежуточное соединение 3-1 (400 мг, 661 мкмоль), K_2CO_3 (182,7 мг, 1,32 ммоль) и иодметилциклопентан (208,3 мг, 991,6 мкмоль), затем добавляли ДМФА (2 мл), и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор вливали в воду (10 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА, промывали водой, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 31-1 (твердое вещество желтого цвета, 100 мг) и промежуточного

соединения 31-2 (жидкость желтого цвета, 150 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 687,2$.

Стадия 2. Получение соединения 31-А (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклопентилметил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 31-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(циклопентилметил)-4-сульфамоил-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



В однокорную колбу добавляли промежуточное соединение 31-1 (100 мг, 145,5 мкмоль), затем добавляли ТФУ (3 мл) и ДХМ (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали, очищали с помощью преп.-ВЭЖХ и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 31-А (22 мг, 97,38% чистота, 34,74% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 447,0$. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,55-7,41 (m, 4H), 7,36-7,27 (m, 2H), 4,35 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 2,57-2,51 (m, 1H), 1,68-1,48 (m, 6H), 1,34-1,25 (m, 2H).

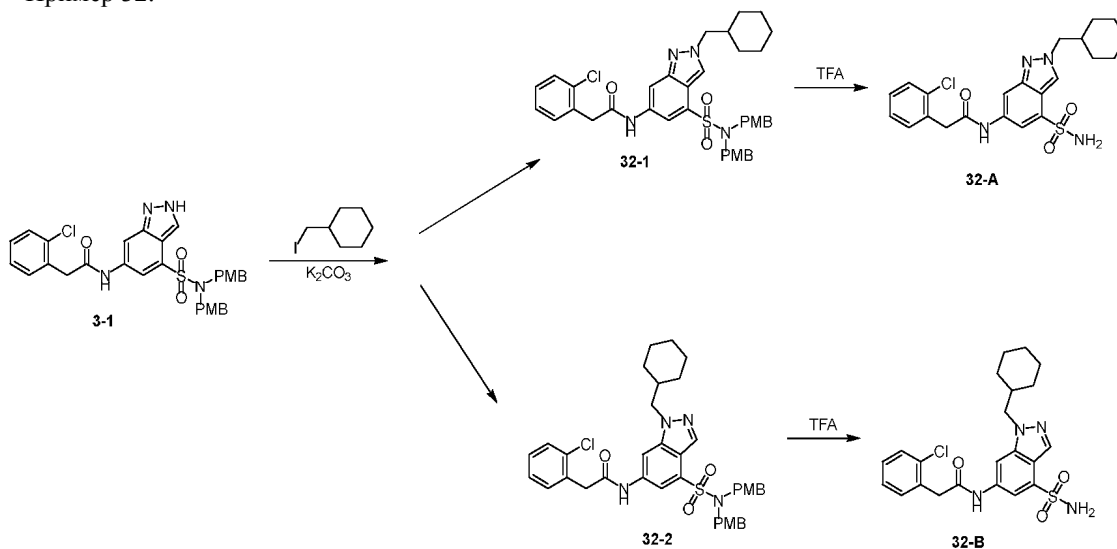
В однокорную колбу добавляли промежуточное соединение 31-2 (150 мг, 218,2 мкмоль), затем добавляли ТФУ (3 мл) и ДХМ (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали, очищали с помощью преп.-ВЭЖХ и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 31-В (72 мг, 99,86% чистота, 73,91% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 447,0$.

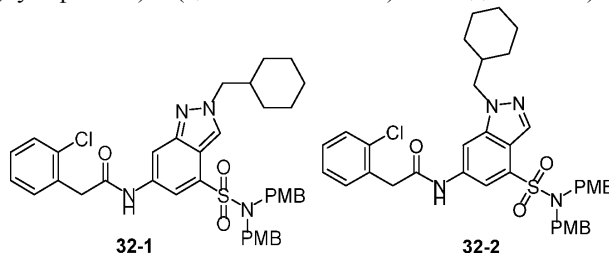
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,50-7,41 (m, 2H), 7,38-7,28 (m, 2H), 4,27 (d, $J=7,4$ Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 2,42 (dt, $J=14,6, 7,4$ Гц, 1H), 1,71-1,39 (m, 6H), 1,26 (dd, $J=12,0, 5,6$ Гц, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 31-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 31-В не коррелируют.

Пример 32.



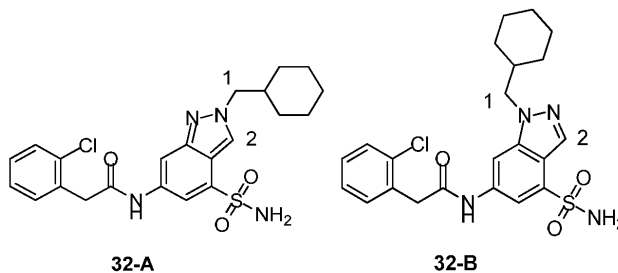
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 32-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-(циклогексилметил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 32-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(циклогексилметил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



В однокорюлую колбу добавляли промежуточное соединение 3-1 (400 мг, 661 мкмоль), K_2CO_3 (182,7 мг, 1,32 ммоль) и иодметилциклогексан (222,2 мг, 991,6 мкмоль), затем добавляли ДМФА (2 мл), и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор вливали в воду (10 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА, промывали водой, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 32-1 (жидкость желтого цвета, 110 мг) и промежуточное соединение 32-1 (жидкость желтого цвета, 170 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 687,2$.

Стадия 2. Получение соединения 32-А (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклогексилметил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 32-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(циклогексилметил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



В однокорюлую колбу добавляли промежуточное соединение 32-1 (110 мг, 156,8 мкмоль), затем добавляли ТФУ (3 мл) и ДХМ (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали, очищали с помощью преп.-ВЭЖХ и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 32-А (21 мг, 99,31% чистота, 29,56% выход) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 461,0$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,51 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56-7,40 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,27 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,88 (s, 2H), 1,96 (ddd, $J=10,9, 7,4, 3,5$ Гц, 1H), 1,69-1,47 (m, 5H), 1,23-0,95 (m, 5H).

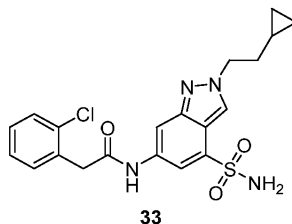
В однокорюлую колбу добавляли промежуточное соединение 32-2 (170 мг, 242,4 мкмоль), затем добавляли ТФУ (3 мл) и ДХМ (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали, очищали с помощью преп.-ВЭЖХ и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 32-В (30,2 мг, 96,12% чистота, 28,42% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 461,0$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 10,71 (s, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,49-7,42 (m, 2H), 7,34 (dd, $J=8,9, 5,1$ Гц, 2H), 4,19 (d, $J=7,1$ Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,91-1,82 (m, 1H), 1,60 (d, $J=18,4$ Гц, 3H), 1,46 (d, $J=12,3$ Гц, 2H), 1,12 (t, $J=8,5$ Гц, 3H), 1,04-0,93 (m, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (НОЕ) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 32-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 32-В не коррелируют.

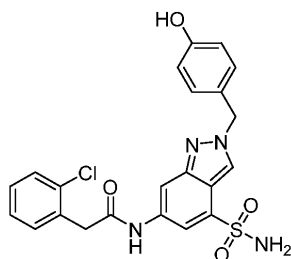
Пример 33. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-циклопропилэтил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 433,1$.

Пример 34. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-гидроксибензил)-4-сульфамойл-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.

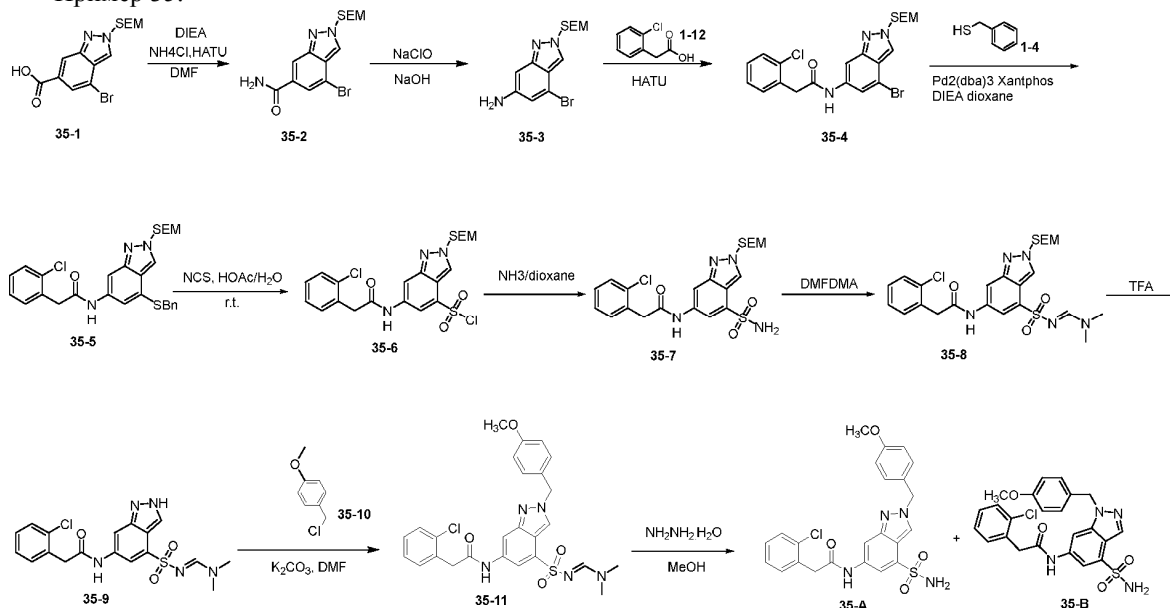


34

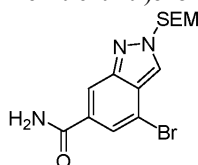
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 471,1$.

Пример 35.



Стадия 1. Получение 4-бром-2-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2Н-индазол-6-карбоксамид.

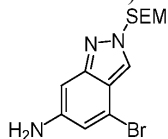


35-2

Соединение 35-1 (23 г, 61,94 ммоль), хлорид аммония (9,94 г, 123,8 ммоль), HATU (30,61 г, 80,53 ммоль) и DIEA (16,01 г, 185,83 ммоль) растворяли в ДМФА (200 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (1000 мл), и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата (300 мл). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 35-2 (15 г) в форме жидкого масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+2]^+ = 372,3$.

Стадия 2. Получение 4-бром-2-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2Н-индазол-6-амина.



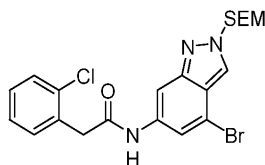
35-3

NaOH (1,35 г, 33,87 ммоль) растворяли в ТГФ/Н₂O (120/80 мл), добавляли раствор NaClO (13 мл, 20,3 ммоль, 12%) при 0°C и перемешивали в течение 5 мин, и затем добавляли промежуточное соединение 35-2 (5,0 г, 13,55 ммоль) и перемешивали при 50°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции по

данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 35-3 (4,2 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+2]^+ = 344,2$.

Стадия 3. Получение N-(4-бром-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

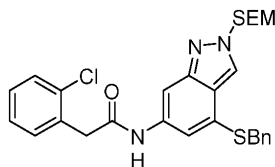


35-4

Промежуточное соединение 35-3 (5,05 г, 14,7 ммоль), 2-хлорфенилуксусную кислоту (3,75 г, 22,1 ммоль), NATU (8,4 г, 22,1 ммоль) и DIEA (8,1 мл, 44,1 ммоль) растворяли в ДМФА (44 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (100 мл), и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата (30 мл). Органические фазы объединяли, сушили, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 35-4 (6,5 г) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+2]^+ = 496,1$.

Стадия 4. Получение N-(4-(бензилтио)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

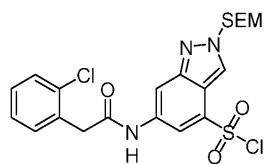


35-5

Промежуточное соединение 35-4 (6,5 г, 13,1 ммоль), бензилтиол (4,9 г, 39,5 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (1,2 г, 1,3 ммоль), DIEA (6,8 г, 52,4 ммоль) и Xantphos (0,37 г, 0,65 ммоль) растворяли в диоксане (81 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 35-5 (6,0 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 538,1$.

Стадия 5. Получение 6-(2-(2-хлорфенил)ацетамид)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-4-сульфонилхлорида.

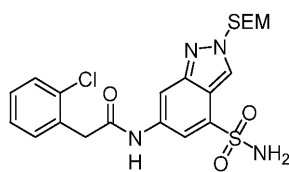


35-6

Промежуточное соединение 35-5 (6,0 г, 11,1 ммоль) добавляли к $HOAc/H_2O$ (100/30 мл), и к мутному раствору порциями добавляли NCS (7,4 г, 55,5 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После того как реакционный раствор стал прозрачным и реакция завершилась по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (100 мл), и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата (50 мл), органические фазы объединяли, pH доводили до 8-9 с помощью насыщенного бикарбоната натрия, и органические фазы отделяли, сушили и концентрировали, в результате чего получали промежуточное соединение 35-6 (8,2 г, неочищенное) в форме масла желтого цвета который непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 515,2$.

Стадия 6. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамоил-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

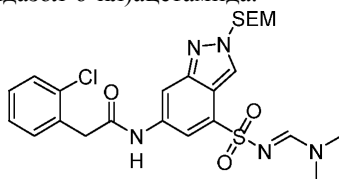


35-7

Промежуточное соединение 35-6 (8,2 г, неочищенное) растворяли в ТГФ (10 мл), и к реакционному раствору медленно добавляли раствор аммиака в диоксане (300 мл, 0,4 М) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 35-7 (4,0 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 495,1$.

Стадия 7. Получение (E)-2-(2-хлорфенил)-N-(4-(N-((диметиламино)метил)ен)сульфамоил)-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

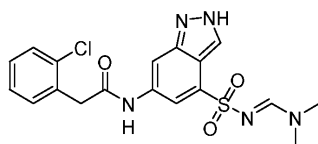


35-8

Промежуточное соединение 35-7 (3,8 г, 7,67 ммоль) растворяли в ДМФА (55 мл), затем по каплям добавляли ДМФА-DMA (1,5 г, 12,2 ммоль), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор охлаждали и добавляли воду (200 мл) и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата, органическую фазу высушивали и концентрировали, в результате чего получали масло (6,1 г, неочищенное), которое очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 35-8 (3,8 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 550,2$.

Стадия 8. Получение (E)-2-(2-хлорфенил)-N-(4-(N-((диметиламино)метил)ен)сульфамоил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

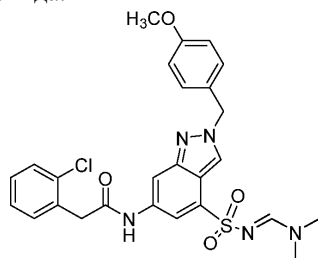


35-9

Промежуточное соединение 35-8 (3,8 г, 8,18 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл), затем добавляли ТФУ (30 мл) в бане со льдом, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, в который добавляли воду, затем pH доводили до примерно 8 с помощью насыщенного бикарбоната натрия, реакционный раствор дважды подвергали экстракции посредством этилацетата и концентрировали, твердое вещество осаждали, фильтровали и сушили, в результате чего получали промежуточное соединение 35-9 (1,5 г, 86,2% выход) в форме твердого вещества светло-красного цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 420$.

Стадия 9. Получение (E)-2-(2-хлорфенил)-N-(4-(N-((диметиламино)метил)ен)сульфамоил)-2-(4-метоксибензил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



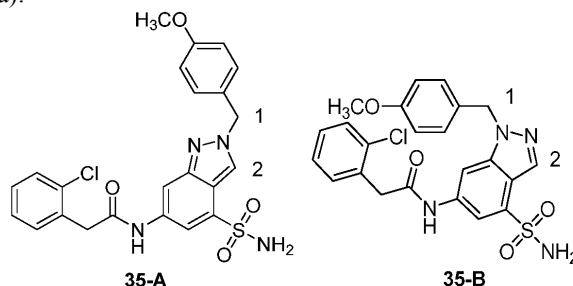
35-11

Промежуточное соединение 35-9 (300 мг, 0,716 ммоль), РМВСI (167 мг, 1,07 ммоль) и карбонат калия (295,3 мг, 2,14 ммоль) последовательно растворяли в ДМФА (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор разбавляли

водой (15 мл), добавляли этилацетат (5 мл) и перемешивали в течение 10 мин, и затем оставляли стоять для отделения фазы этилацетата. Водную фазу подвергали экстракции один раз этилацетатом (5 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 35-11 (210 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 540$.

Стадия 10. Получение соединения 35-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-метоксибензил)-4-сульфамойл-2Н-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 35-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-метоксибензил)-4-сульфамойл-1Н-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 35-11 (210 мг, 0,38 ммоль) растворяли в метаноле (0,6 мл), и к реакционному раствору по каплям добавляли раствор гидразингидрата (0,5 мл, 85%) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H_2O/CAN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 35-A (твердое вещество белого цвета, 25,8 мг, 97,89% чистота, 13,7% выход) и соединение 35-B (твердое вещество белого цвета, 32,6 мг, 98,08% чистота, 17,3% выход).

Соединение 35-A.

ЖХ-МС: $[M+1]^+ = 485$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,51 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 4H), 6,91 (dd, $J=6,8, 4,8$ Гц, 2H), 5,56 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

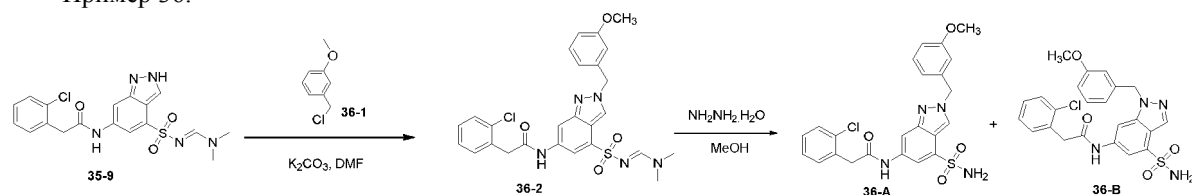
Соединение 35-B.

ЖХ-МС: $[M+1]^+ = 485$.

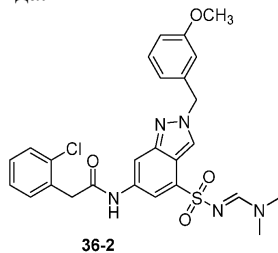
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,71 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,43 (dd, $J=9,1, 5,0$ Гц, 2H), 7,31 (dd, $J=9,1, 4,8$ Гц, 2H), 7,11 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 6,84 (d, $J=8,5$ Гц, 2H), 5,53 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,67 (s, 3H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 35-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 35-B не коррелируют.

Пример 36.



Стадия 1. Получение (E)-2-(2-хлорфенил)-N-(4-(N-(диметиламино)метилена)сульфамойл)-2-(3-метоксибензил)-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.

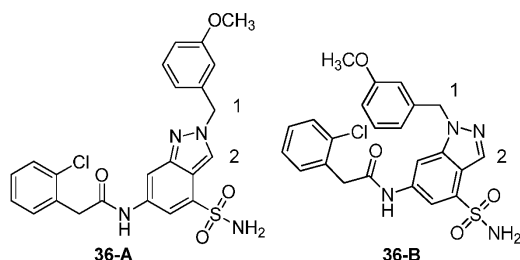


Промежуточное соединение 35-9 (300 мг, 0,716 ммоль), 3-метоксибензилхлорид (167 мг, 1,07 ммоль) и карбонат калия (295,3 мг, 2,14 ммоль) последовательно растворяли в ДМФА (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор разбавляли водой (15 мл), добавляли этилацетат (5 мл) и перемешивали в течение 10 мин, и затем оставляли стоять для отделения фазы этилацетата. Водную фазу подвергали экстракции один раз этилацетатом (5 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении

и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 36-2 (230 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 540$.

Стадия 2. Получение соединения 36-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(3-метоксибензил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 36-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(3-метоксибензил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 36-2 (230 мг, 0,42 ммоль) растворяли в метаноле (0,65 мл), и к реакционному раствору по каплям добавляли раствор гидразингидрата (0,5 мл, 85%) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H_2O/CAN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 36-A (твердое вещество белого цвета, 44,6 мг, 99,50 % чистота, 21,6% выход) и соединения 36-B (твердое вещество белого цвета, 57,8 мг, 98,19% чистота, 28% выход).

Соединение 36-A.

ЖХ-МС: $[M+1]^+ = 485$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,72 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,34-7,20 (m, 3H), 6,97-6,82 (m, 3H), 5,61 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,71 (s, 3H).

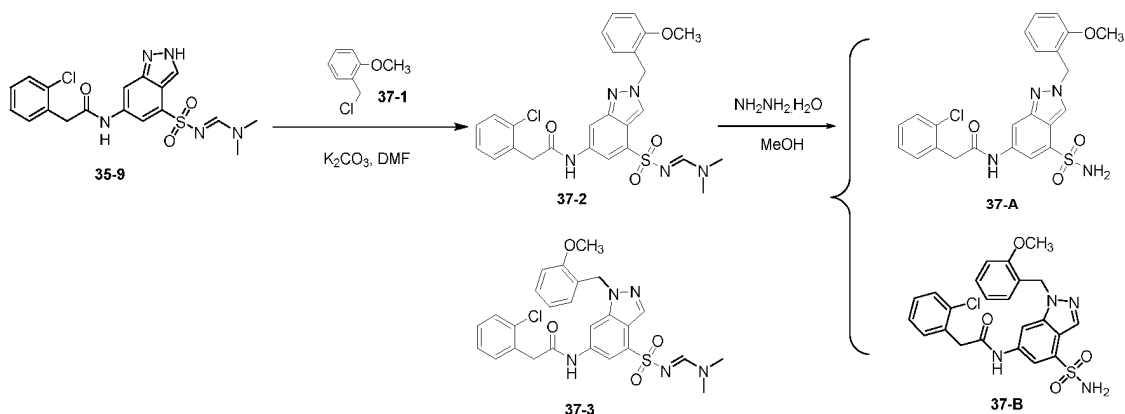
Соединение 36-B.

ЖХ-МС: $[M+1]^+ = 485$.

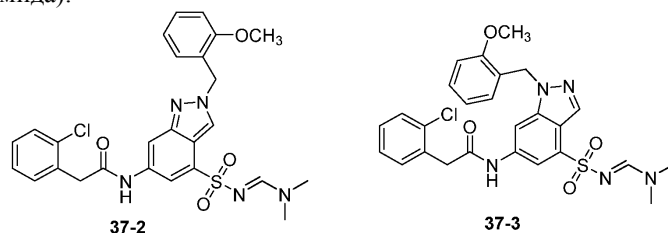
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,69 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,73 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,59 (s, 2H), 7,46-7,38 (m, 2H), 7,34-7,26 (m, 2H), 7,19 (t, $J=7,9$ Гц, 1H), 6,80 (dd, $J=8,1, 2,4$ Гц, 1H), 6,72 (s, 1H), 6,65 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,66 (s, 3H).

Результаты 2D-НЯМР (НОЕ) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 36-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 36-B не коррелируют.

Пример 37.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 37-2 ((E)-2-(2-хлорфенил)-N-(4-(N-((диметиламино)метил)сульфонамид)-2-(2-метоксибензил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и промежуточного соединения 37-3 ((E)-2-(2-хлорфенил)-N-(4-(N-((диметиламино)метил)сульфонамид)-1-(2-метоксибензил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида).

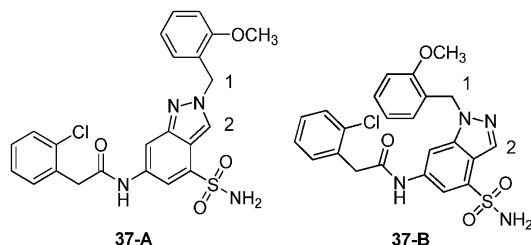


Промежуточное соединение 35-9 (300 мг, 0,716 ммоль), 2-метоксибензилхлорид (167 мг, 1,07 ммоль) и карбонат калия (295,3 мг, 2,14 ммоль) последовательно растворяли в ДМФА (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный рас-

твор разбавляли водой (15 мл), добавляли этилацетат (5 мл) и перемешивали в течение 10 мин, и затем оставляли стоять для отделения фазы этилацетата. Водную фазу подвергали экстракции один раз этилацетатом (5 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали смесь (190 мг, твердое вещество белого цвета) промежуточного соединения 37-2 и промежуточного соединения 37-3.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 540$.

Стадия 2. Получение соединения 37-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-метоксибензил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 37-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2-метоксибензил)-4-сульфамоил-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



Смесь (190 мг, 0,35 ммоль) промежуточного соединения 37-2 и промежуточного соединения 37-3 растворяли в метаноле (0,55 мл), и к реакционному раствору по каплям добавляли раствор гидразингидрата (0,5 мл, 85%) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После завершения реакции, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/CAN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 37-A (твердое вещество белого цвета, 40,0 мг, 99,65% чистота, 23,5% выход) и соединение 37-B (твердое вещество белого цвета, 49,3 мг, 99,70% чистота, 28,9% выход).

Соединение 37-A.

ЖХ-МС: $[M+1]^+ = 485$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (s, 1H), 8,43 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,72 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,46 - 7,39 (m, 2H), 7,31 (ddd, J=9,1, 6,5, 1,8 Гц, 3H), 7,11-7,01 (m, 2H), 6,91 (t, J=7,4 Гц, 1H), 5,59 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (s, 3H).

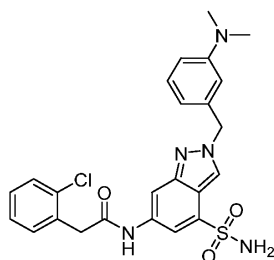
Соединение 37-B.

ЖХ-МС: $[M+1]^+ = 485$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,68 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,71 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,26-7,19 (m, 1H), 6,97 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,81 (q, J=7,2 Гц, 2H), 5,51 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (s, 3H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 37-A коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 37-B не коррелируют.

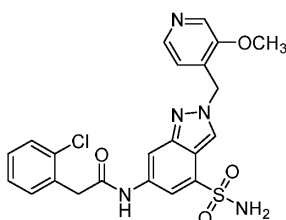
Пример 38. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(3-(диметиламино)бензил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 498,1$.

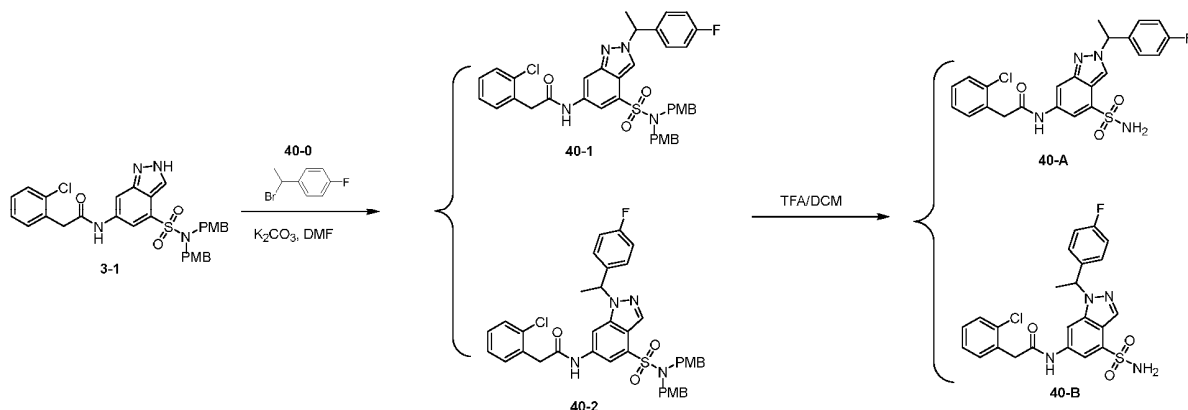
Пример 39. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-((3-метоксипиридин-4-ил)метил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида.



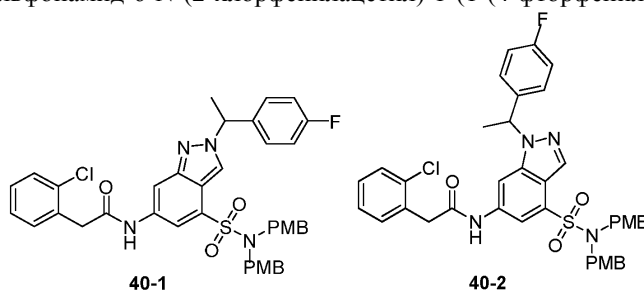
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 486,1$.

Пример 40.



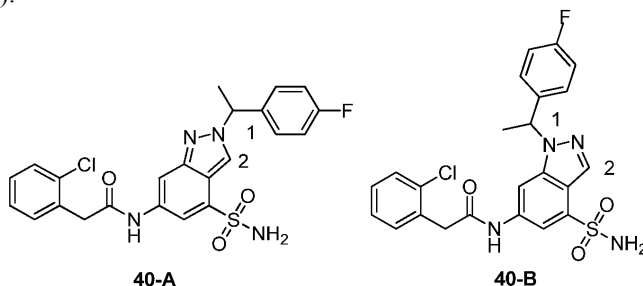
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 40-1 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфонамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-2-(1-(4-фторфенил)этил)-индазола) и промежуточного соединения 40-2 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфонамид-6-N-(2-хлорфенилацетил)-1-(1-(4-фторфенил)этил)-индазола).



Промежуточное соединение 3-1 (350,0 мг, 578,0 мкмоль) и промежуточное соединение 40-0 (235,0 мг, 1,2 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли K_2CO_3 (160,0 мг, 1,2 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции $EtOAc$, органическую фазу высушивали над безводным сульфатом натрия и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали смесь (400,0 мг, масло желтого цвета, неочищенное) промежуточного соединения 40-1 и промежуточного соединения 40-2.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 727$.

Стадия 2. Получение соединения 40-A (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(1-(4-фторфенил)этил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 40-B (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(1-(4-фторфенил)этил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



Смесь (390,0 мг, 536,0 мкмоль) промежуточного соединения 40-1 и промежуточного соединения 40-2 растворяли в ДХМ (5 мл), добавляли ТФУ (5 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении при комнатной температуре, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 40-A (твердый порошок белого цвета, 28,8 мг) и соединение 40-B (твердый порошок белого цвета, 26,5 мг).

Соединение 40-A.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 487$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,53 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,74 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,51 (s, 2H), 7,47-7,39 (m, 4H), 7,36-7,28 (m, 2H), 7,18 (t, $J=8,9$ Гц, 2H), 6,01 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,94 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Соединение 40-B.

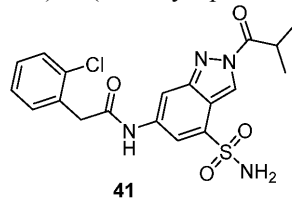
ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 487$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,69 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,60 (s, 2H),

7,48-7,40 (m, 2H), 7,34-7,22 (m, 4H), 7,12 (t, J=8,6 Гц, 2H), 6,00 (q, J=6,8 Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 1,90 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 40-А коррелируют, а водород № 1 и водород № 2 в соединении 40-В не коррелируют.

Пример 41. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-изобутирил-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

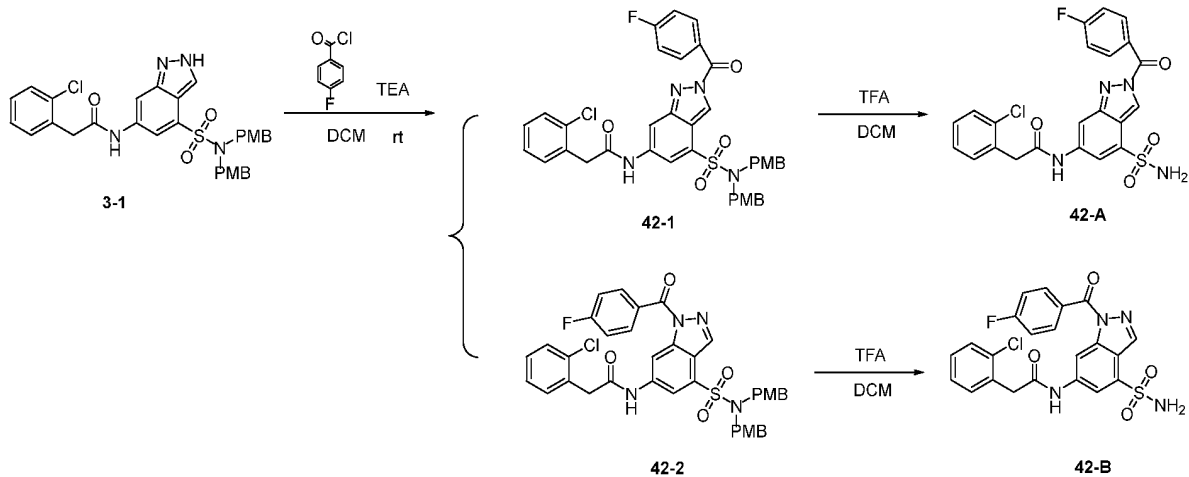


41

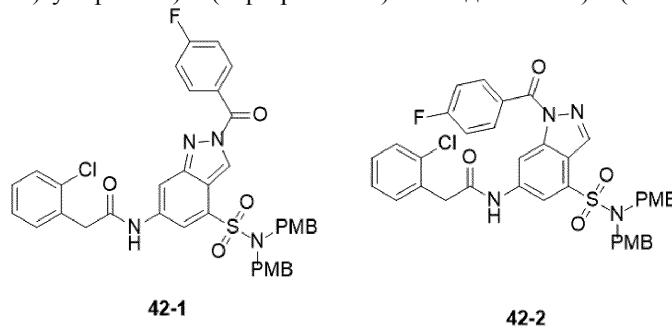
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 40.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 435,1$.

Пример 42.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 42-1 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-(4-фторбензоил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил) ацетамида) и промежуточного соединения 42-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-фторбензоил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



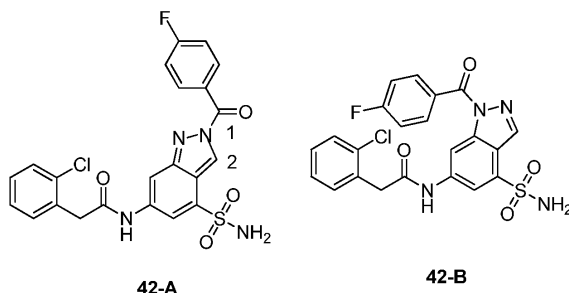
42-1

42-2

Промежуточное соединение 3-1 (375 мг, 0,62 ммоль), п-фторбензоилхлорид (98 мг, 0,62 ммоль) и триэтиламин (125 мг, 1,24 ммоль) растворяли в ДХМ и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (5 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, и фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 42-1 (220 мг) в форме масла желтого цвета и промежуточное соединение 42-2 (30 мг) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 727$.

Стадия 2. Получение соединения 42-А (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторбензоил)-4-сульфамойл-2Н-индазол-6-ил)ацетамида) и соединения 42-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-фторбензоил)-4-сульфамойл-1Н-индазол-6-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 42-1 (200 мг, 0,28 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 42-А (6 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 487,1$.

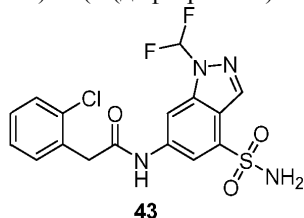
^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ : 10,94 (s, 1H), 9,07 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,20 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 8,08 (dd, $J=8,8, 5,6$ Гц, 2H), 7,79 (s, 2H), 7,43 (dt, $J=17,8, 7,6$ Гц, 4H), 7,32 (dd, $J=6,6, 2,6$ Гц, 2H), 3,93 (s, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (НМВС) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 2-А коррелируют.

Промежуточное соединение 42-2 (30 мг, 0,04 ммоль) растворяли в ДХМ (1 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 42-В (6 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 487,1$.

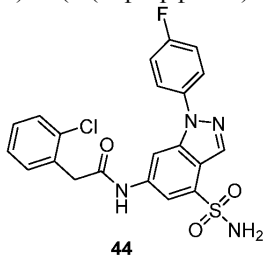
Пример 43. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(дифторметил)-4-сульфамойл-1Н-индазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 415,0$.

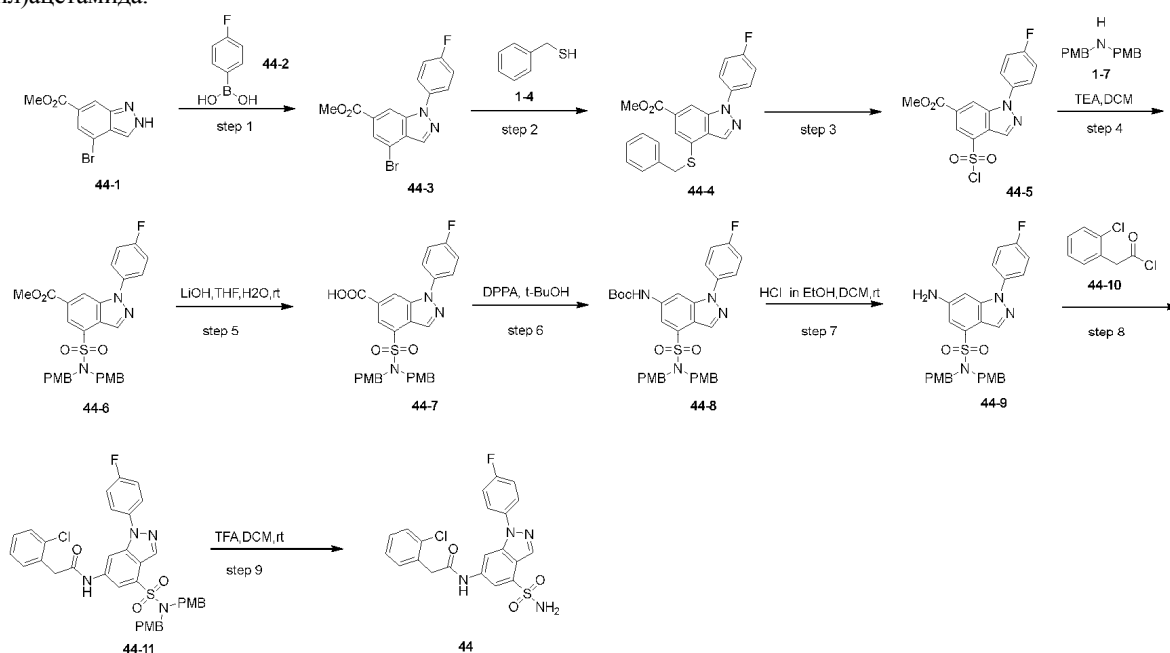
Пример 44. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-фторфенил)-4-сульфамойл-1Н-индазол-6-ил)ацетамида.



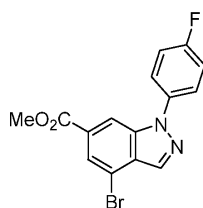
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 459,1$.

Пример 44-1. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-фторфенил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 44-3 (метил-4-бром-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-карбоксилата).

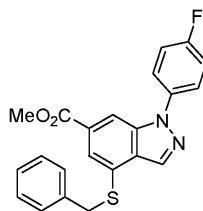


Т44-3

Промежуточное соединение 44-1 (метил-4-бром-2H-индазол-6-карбоксилат) (4,00 г, 15,68 ммоль), промежуточное соединение 44-2 ((4-фторфенил)бороновую кислоту) (4,39 г, 31,36 ммоль) и пиридин (3,73 г, 47,05 ммоль) добавляли к дихлорметану (8 мл), затем добавляли ацетат меди (4,28 г, 23,50 ммоль), и смесь подвергали реакции при комнатной температуре на воздухе в течение 16 ч. Реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/ЭА=4/5), в результате чего получали промежуточное соединение 44-3 (0,75 г, 12,1% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 350$.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 44-4 (метил-4-(бензилтио)-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-карбоксилата).

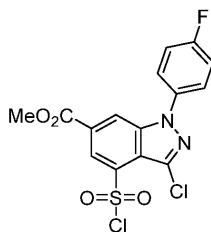


Т44-4

Промежуточное соединение 44-3 (750 мг, 2,15 ммоль), трис(дипенилиден)ацетондипалладий (187 мг, 0,21 ммоль), промежуточное соединение 1-4 (бензилтиол) (800 мг, 6,44 ммоль) и 4,5-бис-дифенилфосфино-9,9-диметилксантен (63 мг, 0,11 ммоль) растворяли в 1,4-диоксане (20 мл) в атмосфере азота, добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1110 мг, 8,59 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 120°C в течение ночи, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=10/1), в результате чего получали промежуточное соединение 44-4 (810 мг, 91,3% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 393$.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 44-5 (метил-4-(хлорсульфонил)-1-(4-фторфенил)-1Н-индазол-6-карбоксилата).

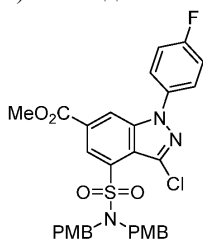


T44-5

Промежуточное соединение 44-4 (810 мг, 2,06 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и воде (0,58 мл), добавляли 1,3-дихлор-5,5'-метилгидантоин (810 мг, 4,12 ммоль) и уксусную кислоту (0,89 мл) при 0°C, и реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, концентрировали при низкой температуре и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1), в результате чего получали промежуточное соединение 44-5 (650 мг, 62,6% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 404$.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 44-6 (метил-4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-фторфенил)-1Н-индазол-6-карбоксилата).

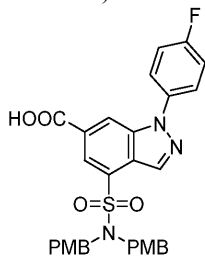


T44-6

Промежуточное соединение 44-5 (635 мг, 1,72 ммоль) и триэтиламин (523 мг, 5,16 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли бис-(4-метоксибензил)-амин (890 мг, 3,45 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/ЭА=5/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (600 мг, 38,9% выход).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 625$.

Стадия 5. Получение промежуточного соединения 44-7 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-фторфенил)-1Н-индазол-6-карбоновой кислоты).

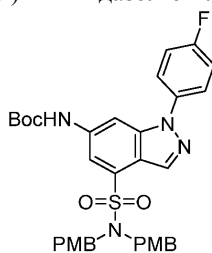


T44-7

Промежуточное соединение 44-6 (600 мг, 1,02 ммоль) и водный раствор гидроксида лития (6 мл, 3 моль/л) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, pH доводили до 3 с помощью разбавленной соляной кислоты, и реакционный раствор разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (520 мг) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M-1]^- = 611$.

Стадия 6. Получение промежуточного соединения 44-8 (трет-бутил-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1Н-индазол-6-ил)карбамата).

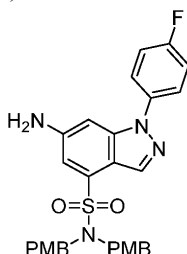


Т44-8

Промежуточное соединение 44-7 (500 мг, 0,82 ммоль) и триэтиламин (335 мг, 3,28 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (3 мл), добавляли дифенилфосфиназид (320 мг, 1,16 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем нагревали до 85°C и подвергали реакции в течение 12 ч, концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл × 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1), в результате чего получали твердое вещество желтого цвета (140 мг, 19,8% выход).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 682$.

Стадия 7. Получение промежуточного соединения 44-9 (6-амино-1-(4-фторфенил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-1Н-индазол-4-сульфонамида).

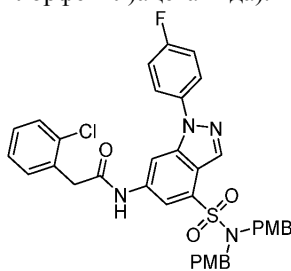


Т44-9

Промежуточное соединение 44-8 (140 мг, 0,19 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли раствор хлороводорода в этаноле (1,5 мл, 4 н.), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт (120 мг) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 581$.

Стадия 8. Получение промежуточного соединения 44-11 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(4-фторфенил)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

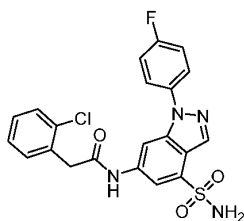


Т44-11

Промежуточное соединение 44-9 (120 мг, 0,21 ммоль) и триэтиламин (84 мг, 0,82 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), по каплям добавляли промежуточное соединение 44-10 (2-(2-хлорфенил)ацетилхлорид) (78 мг, 0,41 ммоль), реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/ЭА=4/1), и остаток концентрировали, в результате чего получали масло желтого цвета (140 мг, 82,3% выход).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 734$.

Стадия 9. Получение соединения 44 (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-фторфенил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида).



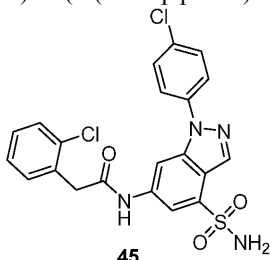
Т44

Промежуточное соединение 44-11 (140 мг, 0,19 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, концентрировали и очищали с помощью препаративной хроматографии, и затем отделяли с помощью хиральной колонки (SP-120-10-C18-BIO-C18 250×50 мм, 10 мкм (pH 8-10), скорость потока: 12,5 г/мин, подвижная фаза В: CO₂-EtOH (DEA) (0,1% DEA), подвижная фаза А: EtOH (DEA), время удерживания: 10,97 мин). Продукт собирали, концентрировали и лиофилизировали, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (9,6 мг).

ЖХ-МС: [M+H]⁺=459.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 8,96 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,04 (dd, J=8,8, 4,6 Гц, 2H), 7,83 (s, 1H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,41-7,23 (m, 4H), 3,96 (s, 2H).

Пример 45. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-хлорфенил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида.

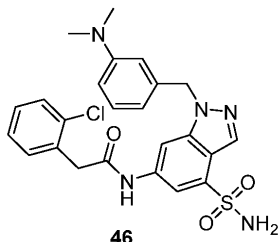


45

Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 14.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=475,0.

Пример 46. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(3-(диметиламино)бензил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)ацетамида.

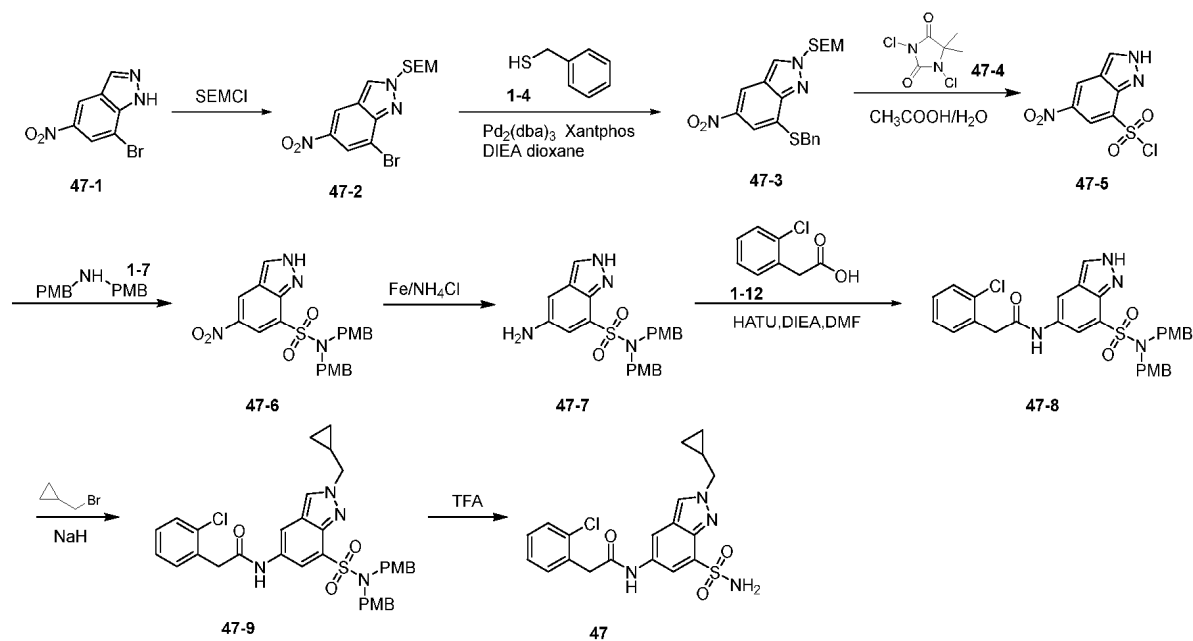


46

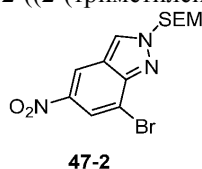
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 4.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=498,1.

Пример 47.



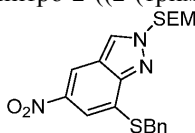
Стадия 1. Получение 7-бром-5-нитро-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола.



Промежуточное соединение **47-1** (8,0 г, 14 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл), NaH (1,7 г) добавляли порциями при 0°C , и реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение 0,5 ч, затем снова охлаждали до 0°C и медленно добавляли SEMCl (8,3 г) в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (200 мл) и ЭА (300 мл), и затем промывали три раза насыщенным соевым раствором, органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение **47-2** (11,2 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=372,3$.

Стадия 2. Получение 7-(бензилтио)-5-нитро-2-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-2H-индазола.

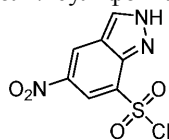


47-3

Промежуточное соединение **47-2** (11,0 г, 29,6 ммоль) растворяли в диоксане (100 мл), добавляли **1-4** (11,0 г, 88,6 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2,9 г, 8,9 ммоль), Xantphos (1,8 г, 8,9 ммоль) и DIEA (14,7 г, 118,2 ммоль), и реакционный раствор три раза продували посредством N_2 и подвергали реакции при 85°C в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (100 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА (100 мл \times 3), и затем промывали три раза насыщенным соевым раствором. Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение **47-3** (16,2 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=416,1$.

Стадия 3. Получение 5-нитро-2H-индазол-7-сульфонилхлорида.

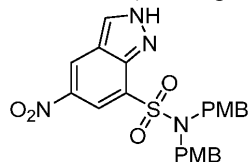


47-5

Промежуточное соединение 47-3 (6,0 г, 14 ммоль) растворяли в ацетонитриле (50 мл), CH_3COOH и H_2O добавляли при комнатной температуре, добавляли промежуточное соединение 47-4 (8,5 г, 43 ммоль) при 0°C , и реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение 24 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (20 мл) и ЭА (100 мл), водную фазу подвергали экстракции ЭА (100 мл \times 3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 47-5 (1,7 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=261,9$.

Стадия 4. Получение N,N-бис-(4-метоксибензил)-5-нитро-2H-индазол-7-сульфонамида.

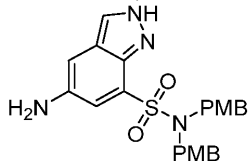


47-6

Промежуточное соединение 1-7 (2,0 г, 7,8 ммоль) и Et_3N (1,9 г, 19,5 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C , добавляли промежуточное соединение 47-5 (1,7 г, 6,5 ммоль), и нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (100 мл), водную фазу подвергали экстракции ДХМ (100 мл \times 3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 47-6 (1,2 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=483,1$.

Стадия 5. Получение N,N-бис-(4-метоксибензил)-5-амино-2H-индазол-7-сульфонамида.

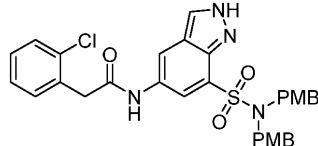


47-7

Промежуточное соединение 47-6 (1,2 г, 2,49 ммоль) и NH_4Cl (660,0 мг, 12,4 ммоль) растворяли в EtOH (20 мл) и H_2O (2 мл), и реакционный раствор нагревали до 70°C , затем добавляли Fe (0,7 г, 12,4 ммоль) и подвергали реакции при 70°C в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор фильтровали, фильтрат подвергали экстракции ЭА (100 мл \times 3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали промежуточное соединение 47-7 (1,0 г) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=453,1$.

Стадия 6. Получение N-(7-(N,N-бис-(4-метоксибензил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

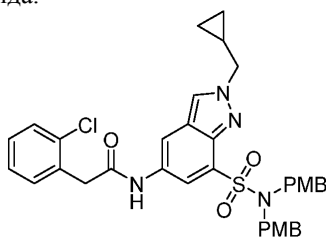


47-8

Промежуточное соединение 1-12 (1,0 г, 2,2 ммоль), DIEA (850,0 мг, 6,6 ммоль) и NATU (1,2 г, 3,3 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч, затем охлаждали до 0°C , добавляли промежуточное соединение 47-7 (1,0 г, 2,21 ммоль), и нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (100 мл), водную фазу подвергали экстракции ЭА (100 мл \times 3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 47-8 (0,8 г) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=605,1$.

Стадия 7. Получение N-(7-(N,N-бис-(4-метоксбензил)аминосульфонил)-2-(циклопропилметил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

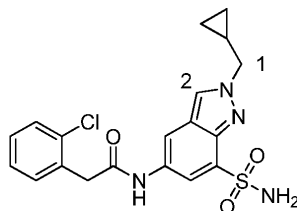


47-9

Промежуточное соединение 47-8 (150,0 мг, 240,0 мкмоль) растворяли в ДМФА (0,5 мл), и реакционный раствор охлаждали до 0°C, медленно добавляли NaH (12,0 мг, 300,0 мкмоль), перемешивали при 0°C в течение 0,5 ч, затем добавляли циклопропилбромэтан (50,0 мг, 370,0 мкмоль), и нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (50 мл), водную фазу подвергали экстракции ЭА (100 мл×3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 47-9 (50,0 мг) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 659,2$.

Стадия 8. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(циклопропилметил)-7-сульфамойл-2H-индазол-5-ил)ацетамида.



47

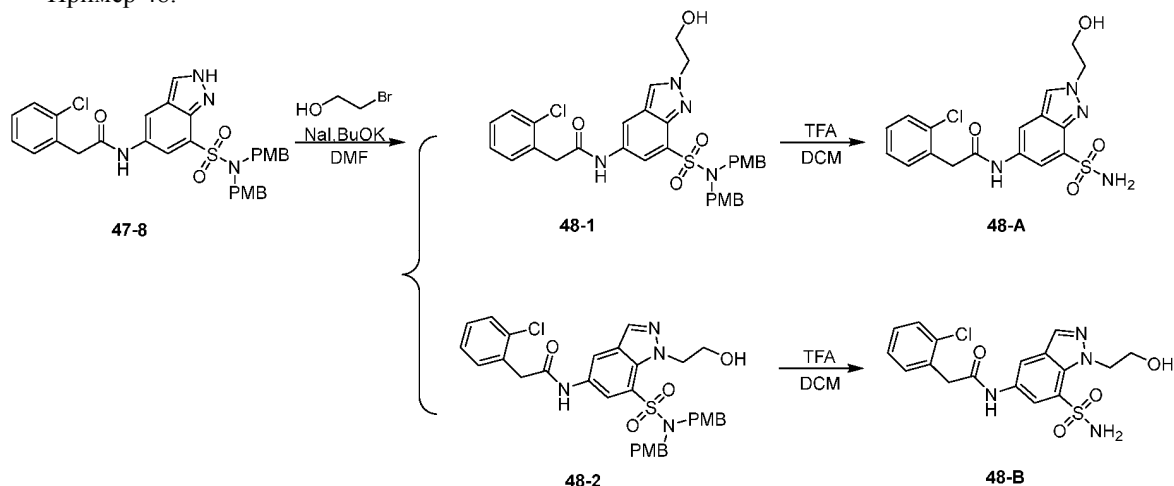
Промежуточное соединение 47-9 (50,0 мг, 76,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), и к реакционному раствору медленно добавляли ТФУ (0,5 мл), и нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение 4 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, и когда исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием H₂O/MeCN системы и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 47 (20,0 мг, 99,8 % чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 419,1$.

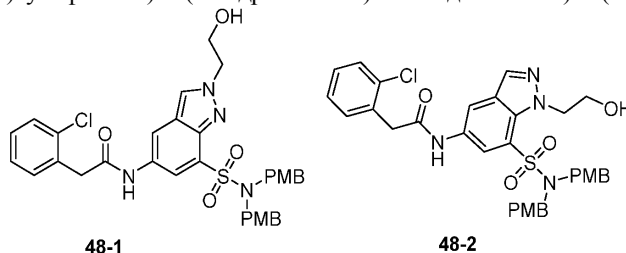
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 8,43 (s, 1H), 8,34 (t, J=3,4 Гц, 1H), 7,93 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,42 (ddd, J=6,4, 4,0, 2,0 Гц, 2H), 7,38-7,25 (m, 2H), 4,35 (d, J=7,4 Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 1,53-1,44 (m, 1H), 0,73-0,63 (m, 2H), 0,57-0,46 (m, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (NOE) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 47 коррелируют.

Пример 48.



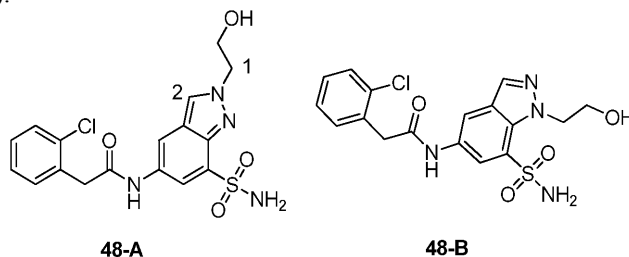
Стадия 1. Получение промежуточного соединения 48-1 (N-(7-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-(2-гидроксиэтил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 48-2 (N-(7-(N,N-бис-(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(2-гидроксиэтил)-1H-индазол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).



Промежуточное соединение 47-8 (150,0 мг, 250,0 мкмоль), 2-бромэтанол (62 мг, 500,0 мкмоль), NaI (37 мг, 250,0 мкмоль) и BuOK (42,0 мг, 370,0 мкмоль) растворяли в ДМФА (1,5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 120°C в течение 24 ч. После того как некоторые исходные реакционные материалы не полностью прореагировали, как показала ТСХ, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли воду (50 мл), водную фазу подвергали экстракции ЭА (100 мл×3), органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который подвергали колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 48-1 (50,0 мг) в форме твердого вещества желтого цвета и промежуточное соединение 48-2 (50,0 мг) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 648,2$.

Стадия 2. Получение соединения 48-А (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-гидроксиэтил)-7-сульфамойл-2H-индазол-5-ил)ацетамида) и соединения 48-В (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2-гидроксиэтил)-7-сульфамойл-1H-индазол-5-ил)ацетамида).



Промежуточное соединение 48-1 (40,0 мг, 74,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), и к реакционному раствору медленно добавляли ТФУ (0,5 мл), нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, и когда исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/MeCN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 48-А (4,8 мг, 98,7 % чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 409,1$.

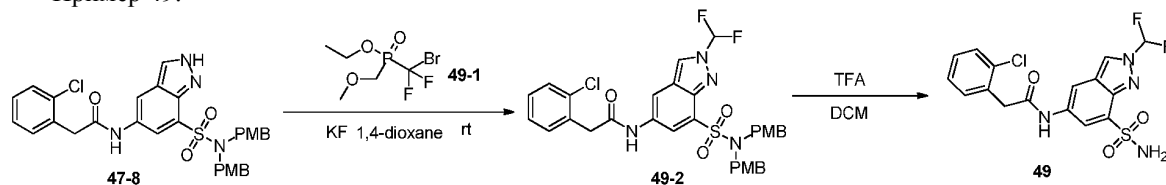
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО): δ 8,37 (s, 1H), 8,33 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,94 (d, J=2,0 Гц, 1H), 7,41 (s, 2H), 7,29 (dd, J=6,4, 2,8 Гц, 2H), 4,59-4,56 (m, 2H), 4,07-4,03 (m, 2H), 3,91 (s, 2H).

Результаты 2D-НЯМР (НОЕ) показали, что водород № 1 и водород № 2 в соединении 48-А коррелируют.

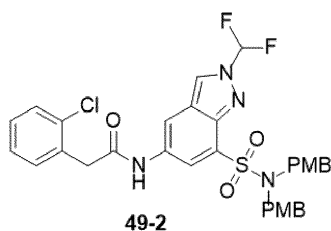
Промежуточное соединение 48-2 (40,0 мг, 74,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (0,5 мл), и к реакционному раствору медленно добавляли ТФУ (0,5 мл), нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение ночи. После завершения реакции по данным ТСХ, и когда исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор непосредственно разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/MeCN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 48-В (4,6 мг, 98,7 % чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 409,1$.

Пример 49.



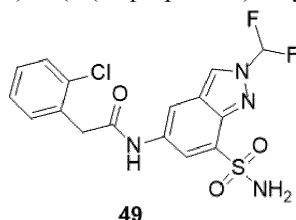
Стадия 1. Получение N-(7-(N,N-бис(4-метоксифенил)сульфамойл)-2-(дифторметил)-2H-индазол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.



Промежуточное соединение 47-8 (30,0 мг, 50,0 мкмоль), KF (12,0 мг, 200,0 мкмоль) и промежуточное соединение 49-1 (40,0 мг, 0,15 мкмоль) растворяли в диоксане, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (5 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали указанный продукт (12,0 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 655,1$.

Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(дифторметил)-7-сульфамойл-2H-индазол-5-ил)ацетамида.

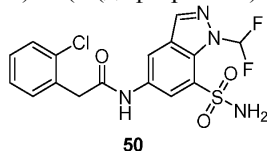


Промежуточное соединение 49-2 (12,0 мг, 18,0 мкмоль) растворяли в ДХМ (0,2 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 49.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 415,0$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,71 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,67-3,61 (m, 1H), 1,28-1,17 (m, 2H), 0,52-0,44 (m, 2H), 0,40-0,33 (m, 2H).

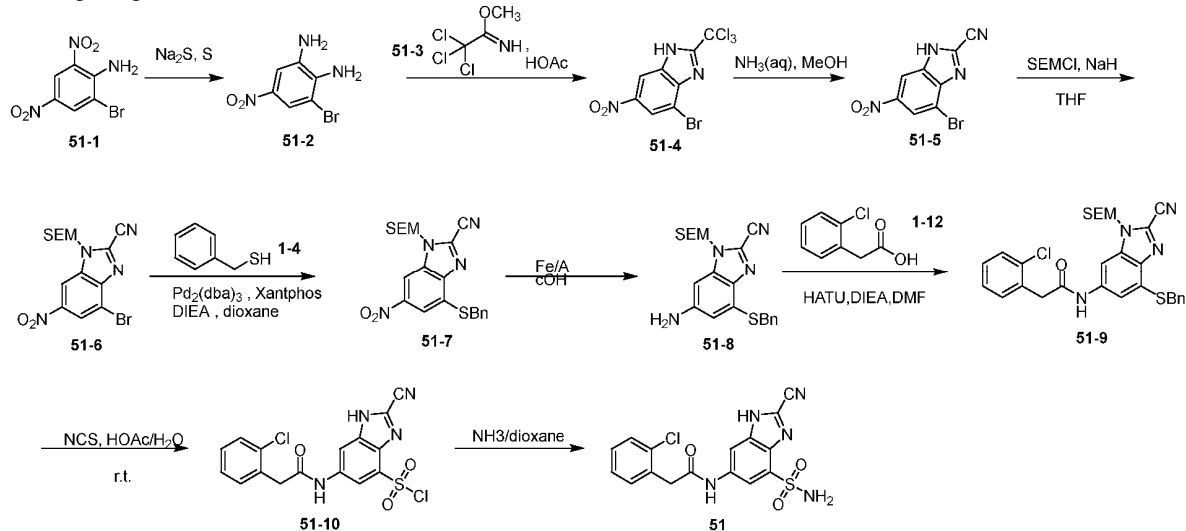
Пример 50. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(дифторметил)-7-сульфамойл-1H-индазол-5-ил)ацетамида.



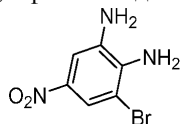
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 49.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 415,0$.

Пример 51.



Стадия 1. Получение 3-бром-5-нитро-1,2-фениледиамина.



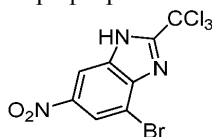
51-2

$\text{Na}_2\text{S}\cdot 9\text{H}_2\text{O}$ (25,4 г, 105,9 ммоль) и порошковую серу (3,4 г, 105,9 ммоль) растворяли в EtOH (30 мл) и H_2O (60 мл) и реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 1 ч в атмосфере N_2 . Указанную выше реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и добавляли к смешанному раствору промежуточного соединения 51-1 (18,5 г, 70,6 ммоль) и NH_4Cl (5,5 г, 105,9 ммоль) в EtOH (90 мл)/ H_2O (60 мл). Реакционную систему перемешивали при 80°C в течение 0,5 ч в атмосфере N_2 , и в конце добавляли водный раствор NaOH (74 мл, 2 М) и перемешивали при 80°C в течение 0 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ, образовались пятна продукта, имеющие небольшую высокую полярность. Реакционный раствор нейтрализовали с помощью HCl (2 М) при 0°C to pH 7 и затем вливали в воду, и твердое вещество осаждали и фильтровали, в результате чего получали промежуточное соединение 51-2 (18,0 г) в форме твердого вещества темно-красного цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=232,0/234,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,00 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 7,58 (d, $J=2,4$ Гц, 1H), 4,50 (br.s, 2H), 3,57 (br.s, 2H).

Стадия 2. Получение 4-бром-6-нитро-2-трифторметил-1-гидро-бензимидазола.

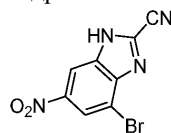


51-4

Промежуточное соединение 51-2 (11,0 г, 47,4 ммоль) растворяли в HOAc (100 мл), и реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. После сохранения небольшого количества исходного материала для реакции, как показала ТСХ, образовались пятна продукта, имеющие небольшую низкую полярность. После завершения реакции реакционный раствор также вливали в воду, твердое вещество желтого цвета осаждали и фильтровали, в результате чего получали осадок на фильтре, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 51-4 (10,0 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=358,0/360,0$.

Стадия 3. Получение 4-бром-6-нитро-1-гидро-бензимидазол-2-карбонитрила.

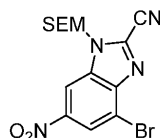


51-5

Промежуточное соединение 51-4 (8,0 г, 22,3 ммоль) растворяли в ТГФ (30 мл), к реакционному раствору по каплям добавляли NH_3/MeOH (7 М, 160 мл) при комнатной температуре, после по того, как добавление по каплям было завершено, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя при комнатной температуре, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 51-5 (4,0 г) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=267,0/269,0$.

Стадия 4. Получение 4-бром-6-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-бензимидазол-2-карбонитрила.



51-6

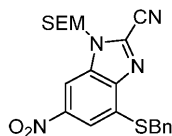
Промежуточное соединение 51-5 (4,0 г, 15,0 ммоль) растворяли в ТГФ (80 мл), добавляли порциями NaH (60%, 900,0 мг, 22,5 ммоль) при 0°C, и затем перемешивали в течение 0,5 ч. К реакционному раствору по каплям добавляли SEMCl (3,7 г, 22,5 ммоль) при контроле температуры ниже 10°C, и после по того, как добавление по каплям было завершено, реакционный раствор медленно нагревали до комнатной температуры, и перемешивали в течение 2 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционный раствор разбавляли EtOAc и затем медленно вливали в избыток насыщенного водного раствора

NH_4Cl при 0°C при перемешивании. После того как реакцию гасили, реакционный раствор подвергли экстракции EtOAc , органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 51-6 (3,2 г) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=397,0/399,0$.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,73 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,58 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,54 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 8,53 (d, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,06 (s, 2H), 5,79 (s, 2H), 3,71-3,58 (m, 4H), 1,00 - 0,91 (m, 4H), (-0,02)-(-0,05) (m, 18H).

Стадия 5. Получение 4-бензилтио-6-нитро-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-бензимидазол-2-карбонитрила.

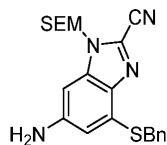


51-7

Промежуточное соединение 51-6 (3,2 г, 12 ммоль) растворяли в диоксане (60 мл), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (550,0 мг, 0,6 ммоль), последовательно добавляли Xantphos (694,0 мг, 1,2 ммоль) и DIEA (4,6 г, 36 ммоль) и в конце добавляли бензилмеркаптан (2,2 г, 18 ммоль). Реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 3 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры и вливали в воду, полученный раствор подвергли экстракции EtOAc , органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 51-7 (2,0 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=441,0$.

Стадия 6. Получение 4-бензилтио-6-амино-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-бензимидазол-2-карбонитрила.

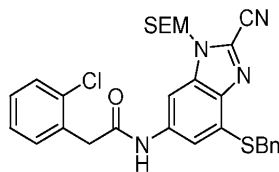


51-8

Промежуточное соединение 51-7 (2,0 г, 4,5 ммоль) растворяли в AcOH (40 мл), добавляли восстановленный порошок Fe (2,5 г, 45 ммоль), и затем реакционный раствор перемешивали при 45°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, твердое вещество белого цвета осаждали и фильтровали, остаток на фильтре удаляли, фильтрат медленно вливали в избыток насыщенного водного раствора NaHCO_3 при 0°C , полученный раствор подвергли экстракции EtOAc , органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 51-8 (1,5 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=411,0$.

Стадия 7. Получение N-(4-(бензилтио)-2-циано-1-((2-(триметилсилил)этокси)метил)-бензимидазол-6-(2-хлор-фенилацетамида).

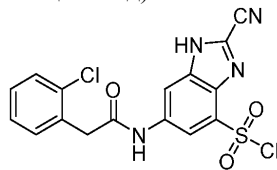


51-9

Промежуточное соединение 51-8 (1,3 г, 3,16 ммоль) и о-хлорфенилуксусную кислоту растворяли в ДМФА (20 мл), добавляли NATU (1,8 г, 4,74 ммоль) и DIEA (1,2 г, 9,48 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор вливали в воду, полученный раствор подвергли экстракции EtOAc , органическую фазу высушивали над Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле, в результате чего получали промежуточное соединение 51-9 (1,5 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=563,0/565,0$.

Стадия 8. Получение 6-(2-хлор-фенилацетамид)-2-пиано-бензимидазол-4-сульфонилхлорида.

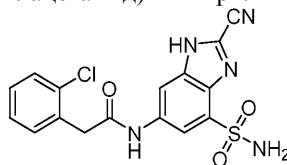


51-10

Промежуточное соединение 51-9 (1,5 г, 2,7 ммоль) добавляли к смешанному раствору HOAc (20 мл) и H₂O (5 мл), в конце добавляли NCS, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. После завершения реакции реакционный раствор вливали в избыток смешанного раствора насыщенного водного NaHCO₃ и EtOAc при 0°C, затем слой отделяли, органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄ и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 51-10 (1,3 г, неочищенное) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=409,0.

Стадия 9. Получение 6-(2-хлорфенилацетамид)-2-нитрил-4-сульфонамид бензимидазола.



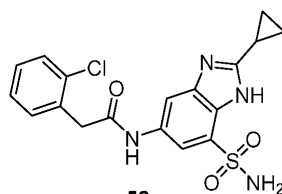
51

Промежуточное соединение 51-10 растворяли в ТГФ (2 мл), затем добавляли NH₃/диоксан (0,4 М, 5 мл) и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 51 (30,0 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=390/392.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,75 (br.s, 1H), 8,40 (s, 1H), 8,12 (br.s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,66 (br.s, 1H), 7,55-7,40 (m, 3H), 7,38-7,25 (m, 2H), 3,90 (s, 2H).

Пример 52. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-циклопропил-7-сульфамойл-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамида.

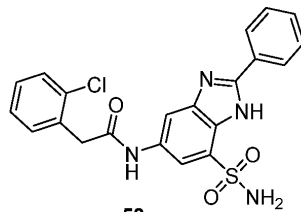


52

Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 51.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=405,1.

Пример 53. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-фенил-7-сульфамойл-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамида.

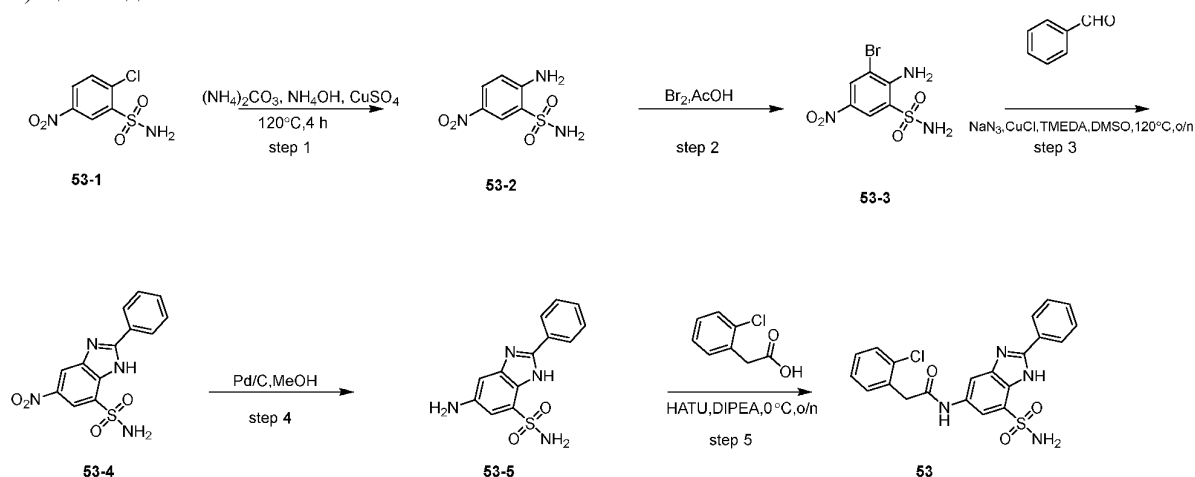


53

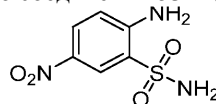
Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 51.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=441,1.

Пример 53-1. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-фенил-7-сульфамоил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамида.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 53-2 (2-амино-5-нитробензолсульфонамида).

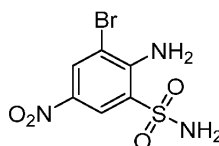


53-2

Промежуточное соединение 53-1 (2-хлор-5-нитробензолсульфонамид) (3,0 г, 12,68 ммоль) растворяли в сильном аммиаке (15 мл) в закрытом контейнере, добавляли карбонат аммония (3,0 г, 31,23 ммоль) и сульфатпентагидрат меди (0,6 г, 3,74 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 120°C в течение 4 ч и фильтровали, остаток на фильтре собирали, и получали промежуточное соединение 53-2 (4,0 г, 45,8% выход, неочищенное) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 217,8$.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 53-3 (2-амино-3-бром-5-нитробензолсульфонамида).

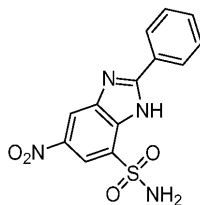


53-3

В атмосфере азота, промежуточное соединение 53-2 (800 мг, 3,68 ммоль) растворяли в ледяной уксусной кислоте (8 мл), в реакционную систему добавляли полученный раствор бром-уксусной кислоты (156 мг/мл, 4 мл), нагревали до 80°C и подвергали реакции в течение 2 ч, затем охлаждали до комнатной температуры после завершения реакции добавляли воду (10 мл) для гашения реакции, и фильтровали, остаток на фильтре собирали и промывали водой, и полученный неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:этилацетат=1:1), в результате чего получали промежуточное соединение 53-3 (525 мг, 45,7% выход) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 295,6$.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 53-4 (5-нитро-2-фенил-1H-бензо[d]имидазол-7-сульфонамида).



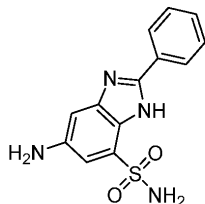
53-4

Промежуточное соединение 53-3 (500 мг, 1,70 ммоль) растворяли в диметилсульфоксиде (10 мл), добавляли бензальдегид (200 мг, 2,0 ммоль), хлорид меди (10 мг, 0,09 ммоль), азид натрия (220 мг, 3,4 ммоль) и тетраметилэтилендиамин (0,5 мл) и реакционный раствор перемешивали при 120°C в течение ночи. После завершения реакции реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, до-

бавляли воду (20 мл) для гашения реакции и проводили экстракцию этилацетатом (15 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (4 г, дихлорметан:метанол=10:1), в результате чего получали промежуточное соединение 53-4 (300 мг, 44,7% выход) в форме масла коричневого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 318,7$.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 53-5 (5-амино-2-фенил-1H-бензо[d]имидазол-7-сульфонамида).

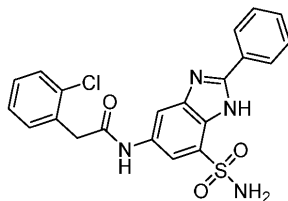


53-5

Промежуточное соединение 53-4 (280 мг, 0,88 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), добавляли палладий на углеродном катализаторе (10%, 60 мг), реакционный раствор продували посредством водорода и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч, и после завершения реакции проводили фильтрацию и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 53-5 (170 мг, 53,6% выход, неочищенное) в форме масла коричневого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 288,7$.

Стадия 5. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-фенил-7-сульфамоил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамида.



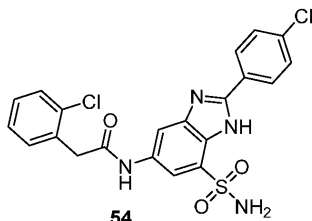
53

o-Хлорфенилуксусную кислоту (200 мг, 1,18 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (5 мл) и к реакционной системе добавляли НАТУ (672 мг, 1,77 ммоль), перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин, затем добавляли промежуточное соединение 53-5 (170 мг, 0,59 ммоль) и диизопропилэтиламин (456 мг, 3,54 ммоль), и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После завершения реакции реакционную систему охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду (20 мл) для гашения реакции и проводили экстракцию этилацетатом (15 мл×3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (дихлорметан:метанол=10:1) и затем очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии (колонокка: -Gemini-C18 150×21,2 мм, 5 мкм, подвижная фаза: АСN-H₂O (0,1% FA), градиент: 40-50), в результате чего получали соединение 53 (211 мг, 4,0% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 440,6$.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО, 80°C) δ 10,13 (s, 1H), 8,22-8,15 (m, 3H), 7,82 (s, 1H), 7,58-7,48 (m, 3H), 7,48-7,38 (m, 2H), 7,33-7,23 (m, 2H), 3,88 (s, 2H).

Пример 54. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-хлорфенил)-7-сульфамоил-1H-бензо[d]имидазол-5-ил)ацетамида.

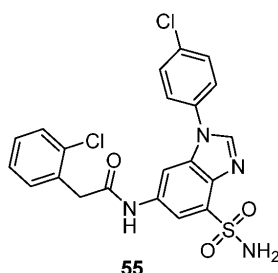


54

Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 51.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 475,0$.

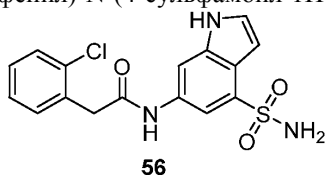
Пример 55. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-хлорфенил)-4-сульфамоил-1H-бензо[d]имидазол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 51.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 475,0$.

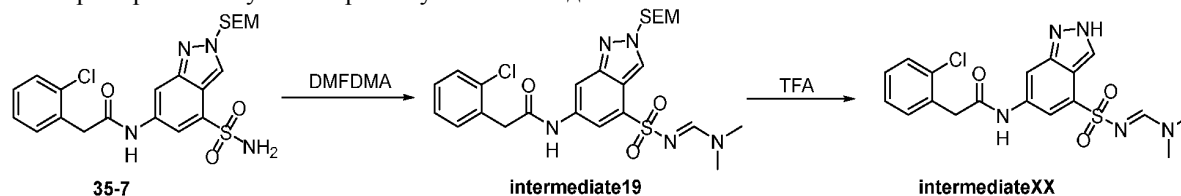
Пример 56. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамоил-1H-индол-6-ил)ацетамида.



Соединение получали с использованием способа получения, описанного в примере 1.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 364,0$.

Пример X1: Получение промежуточного соединения XX.



Стадия 7. Получение промежуточного соединения XX ((E)-2-(2-хлорфенил)-N-(4-(N-(диметиламино)метил)сульфонамид)-2-((2-(триметилсилил)этокс)метил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида).

Промежуточное соединение 35-7 (3,8 г, 7,67 ммоль) растворяли в ДМФА (55 мл), по каплям добавляли ДМФА-DMA (1,5 г, 12,2 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 1,5 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор охлаждали и добавляли воду (200 мл) и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата, органическую фазу высушивали и концентрировали, в результате чего получали масло (6,1 г, неочищенное), которое очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение XX (3,8 г) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+ = 550,2$.

Стадия 8. Получение промежуточного соединения XX.

Промежуточное соединение XX (3,8 г, 8,18 ммоль) растворяли в ДХМ (30 мл), добавляли ТФУ (30 мл) в бане со льдом, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч.

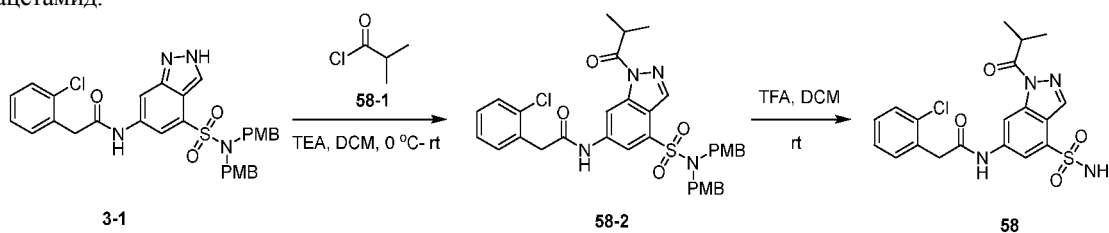
После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, добавляли воду, затем pH доводили до примерно 8 с помощью насыщенного бикарбоната натрия, реакционный раствор дважды подвергали экстракции посредством этилацетата и концентрировали, и твердое вещество осаждали, фильтровали и сушили, в результате чего получали продукт (1,5 г, 97% чистота) в форме твердого вещества светло-красного цвета. Номер партии: NB190070-17-P1,

ЖХ-МС: $[M]^+ = 420$.

Маточный раствор концентрировали и затем очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали продукт (1,0 г, 91% чистота, 86,2% выход) в форме твердого вещества белого цвета. Номер партии: NB190070-17-P2,

ЖХ-МС: $[M]^+ = 420$.

Пример 58. Соединение № 58. 2-(2-Хлорфенил)-N-(1-изобутирил-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамид.



Стадия 1. Промежуточное соединение 58-2: получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-изобутирил-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

Промежуточное соединение 3-1 (420,0 мг, 694,09 мкмоль) растворяли в ДХМ (15 мл), добавляли ТЭА (140,5 мг, 1,39 ммоль), систему охлаждали до 0 °С, добавляли промежуточное соединение 58-1 (изобутирилхлорид) (110,9 мг, 1,04 ммоль), и нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 0,5 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1). К реакционному раствору добавляли 50 мл воды и 50 мл дихлорметана для разбавления с последующим разделением жидкостей, органическую фазу собирали, и растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 58-2 (220,0 мг) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 675,05$.

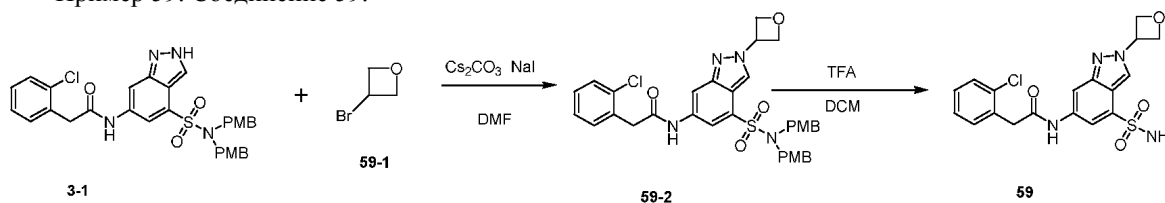
Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(1-изобутирил-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида.

Промежуточное соединение 58-2 (220,0 мг, 325,83 мкмоль) растворяли в ДХМ (9 мл), ТФУ (3 мл) добавляли, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1), реакцию останавливали. Растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 58 (35,0 мг, 98,912% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 435,00$.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ (ppm): 10,90 (s, 1H), 9,02 (d, J=0,8 Гц, 1H), 8,59 (d, J=0,7 Гц, 1H), 8,13 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,76 (s, 2H), 7,50-7,42 (m, 2H), 7,37-7,29 (m, 2H), 3,92 (s, 2H), 3,87 (q, J=6,9 Гц, 1H), 1,26 (s, 3H), 1,25 (s, 3H).

Пример 59. Соединение 59.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 59-2 ((N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(оксетан-3-ил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида)).

Промежуточное соединение 3-1 (300 мг, 0,50 ммоль), промежуточное соединение 59-1 (3-бромоксетан) (81 мг, 0,60 ммоль), Cs₂CO₃ (492 мг, 1,5 ммоль) и NaI (75 мг, 0,5 ммоль) точно взвешивали и растворяли в ДМФА, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, была проведена пост-обработка, которая представляла собой следующее - к реакционному раствору добавляли воду и ЭА и полностью перемешивали, затем фазу ЭА отделяли, водную фазу дважды подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, сушили, концентрировали с помощью роторного испарителя и очищали с помощью тонкослойной хроматографии, в результате чего получали указанный продукт. Реакция завершилась успешно и получали 220 мг маслянистой жидкости желтого цвета.

ЖХ-МС $[M+H]^+ = 661$.

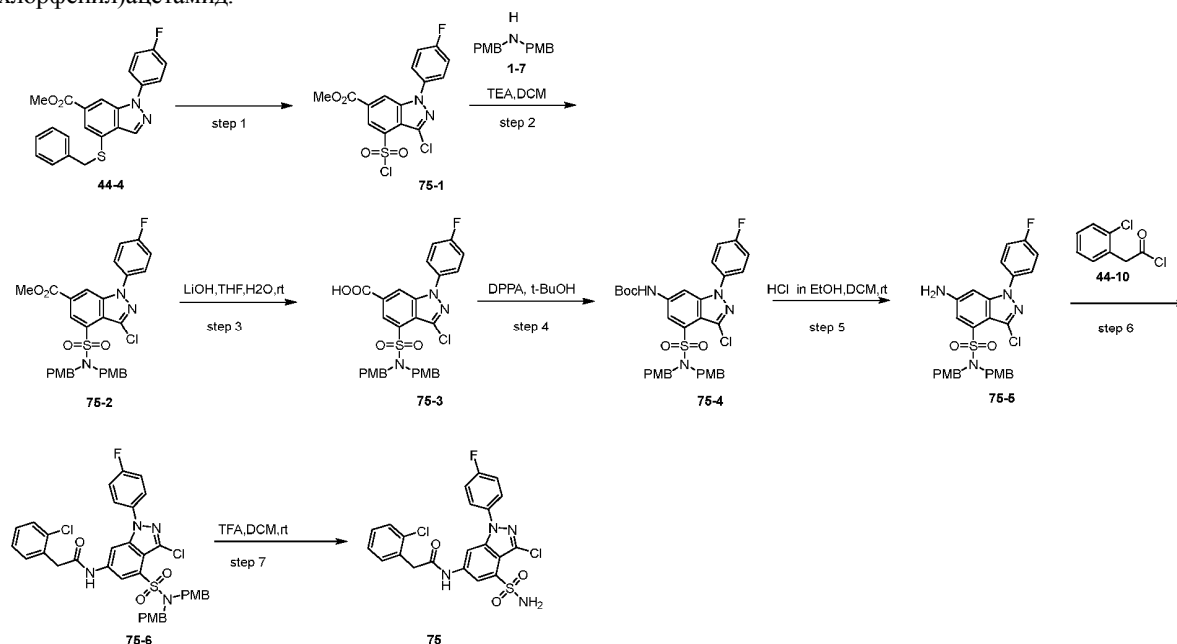
Стадия 2. Получение соединения 59 (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(оксетан-3-ил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида).

Промежуточное соединение 59-2 (220 мг, 0,333 ммоль) аккуратно взвешивали и растворяли в ДХМ, по каплям добавляли несколько капель ТФУ, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали указанный продукт. Реакция завершилась успешно и получали 36 мг белого пенистого твердого вещества.

ЖХ-МС $[M+H]^+ = 421$.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,55 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,35-7,28 (m, 2H), 5,95-5,85 (m, 1H), 5,01 (dt, $J=13,4, 6,9$ Гц, 4H), 3,88 (s, 2H).

Пример 75. Соединение 75. N-(3-хлор-1-(4-фторфенил)-4-сульфоил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 75-1 (метил-3-хлор-4-(хлорсульфонил)-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-карбоксилата).

Промежуточное соединение 44-4 (метил-4-(бензилтио)-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-карбоксилат) (810 мг, 2,06 ммоль) растворяли в ацетонитриле (20 мл) и воды (0,58 мл), добавляли 1,3-дихлор-5,5'-метилгидантоин (810 мг, 4,12 ммоль) и уксусную кислоту (0,89 мл) при 0°C , и реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 1 ч, концентрировали при низкой температуре и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=5/1), в результате чего получали промежуточное соединение 75-1 (650 мг, 62,6% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=404$.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 75-2 (метил-4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоил)-3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-карбоксилата).

Промежуточное соединение 75-1 (635 мг, 1,72 ммоль) и триэтиламин (523 мг, 5,16 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл), добавляли промежуточное соединение 1-7 (бис-(4-метоксибензил)-амин) (890 мг, 3,45 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/ЭА=5/1), в результате чего получали промежуточное соединение 75-2 (600 мг, 38,9% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=625$.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 75-3 (4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоил)-3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-карбоновой кислоты).

Промежуточное соединение 75-2 (600 мг, 1,02 ммоль) и водный раствор гидроксида лития (6 мл, 3 моль/л) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, pH доводили до 3 с помощью разбавленной соляной кислоты, и реакционный раствор разбавляли этилацетатом (30 мл), промывали насыщенным соевым раствором (15 мл), сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали, в результате чего получали промежуточное соединение 75-3 (520 мг, неочищенное) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[\text{M}-1]^- = 611$.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 75-4 (трет-бутил-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфоил)-3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-ил)карбамата).

Промежуточное соединение 75-3 (500 мг, 0,82 ммоль) и триэтиламин (335 мг, 3,28 ммоль) растворяли в трет-бутаноле (3 мл), добавляли дифенилфосфиназид (320 мг, 1,16 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и затем нагревали до 85°C и подвергали реакции в течение 12 ч, концентрировали, разбавляли водой (20 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (20 мл \times 3). Органические фазы объединяли, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=4/1), в результате чего получали промежуточное соединение 75-4 (140 мг, 19,8% выход) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=682$.

Стадия 5. Получение промежуточного соединения 75-5 (6-амино-3-хлор-1-(4-фторфенил)-N,N-бис(4-метоксибензил)-1H-индазол-4-сульфонамида).

Промежуточное соединение 75-4 (140 мг, 0,19 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли раствор хлороводорода в этаноле (1,5 мл, 4 н.), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали, в результате чего получали промежуточное соединение 75-5 (120 мг, неочищенное) в форме твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=581$.

Стадия 6. Получение промежуточного соединения 75-6 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-3-хлор-1-(4-фторфенил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 75-5 (120 мг, 0,21 ммоль) и триэтиламин (84 мг, 0,82 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл), по каплям добавляли промежуточное соединение 44-10 (2-хлорфенилацетилхлорид) (78 мг, 0,41 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ДХМ/ЭА=4/1) и концентрировали, в результате чего получали промежуточное соединение 75-6 (140 мг, 82,3% выход) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=734$.

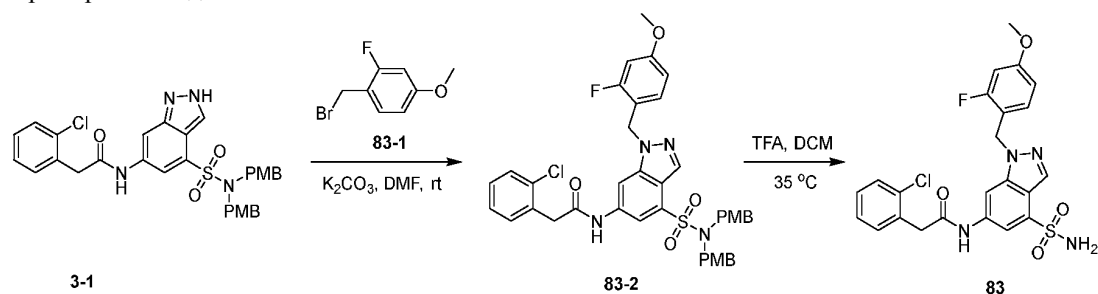
Стадия 7. Получение соединения 75 (N-(3-хлор-1-(4-фторфенил)-4-сульфамоил-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 75-6 (140 мг, 0,19 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч, концентрировали и очищали с помощью препаративной хроматографии, и затем отделяли с помощью хиральной колонки (SP-120-10-C18-BIO-C18 250×50 мм, 10 мкм (pH 8-10), скорость потока: 12,5 г/мин, подвижная фаза В: CO₂-EtOH (DEA) (0,1% DEA), подвижная фаза А: EtOH (DEA), время удерживания: 13,41 мин). Продукт собирали, концентрировали и лиофилизировали, в результате чего получали твердое вещество белого цвета (23,6 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+=494$.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,43 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,69 (d, J=1,7 Гц, 1H), 7,65-7,60 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,51-7,45 (m, 2H), 7,37-7,33 (m, 2H), 7,30-7,25 (m, 2H), 5,23 (s, 2H), 3,94 (s, 2H).

Пример 83. Соединение № 83.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 83-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(2-фтор-4-метоксибензил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 3-1 (700,0 мг, 1,16 ммоль) растворяли в ДМФА (15 мл), добавляли промежуточное соединение 83-1 (1-(бромметил)-2-фтор-4-метоксибензол) (380,1 мг, 1,74 ммоль) и K₂CO₃ (319,8 мг, 2,31 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1), реакционный раствор разбавляли 100 мл воды и проводили экстракцию с помощью ЭА (100 мл×3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 83-2 (750 мг) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=743$.

Стадия 2. Получение соединения 83 (2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2-фтор-4-метоксибензил)-4-сульфамоил-1H-индазол-6-ил)ацетамида).

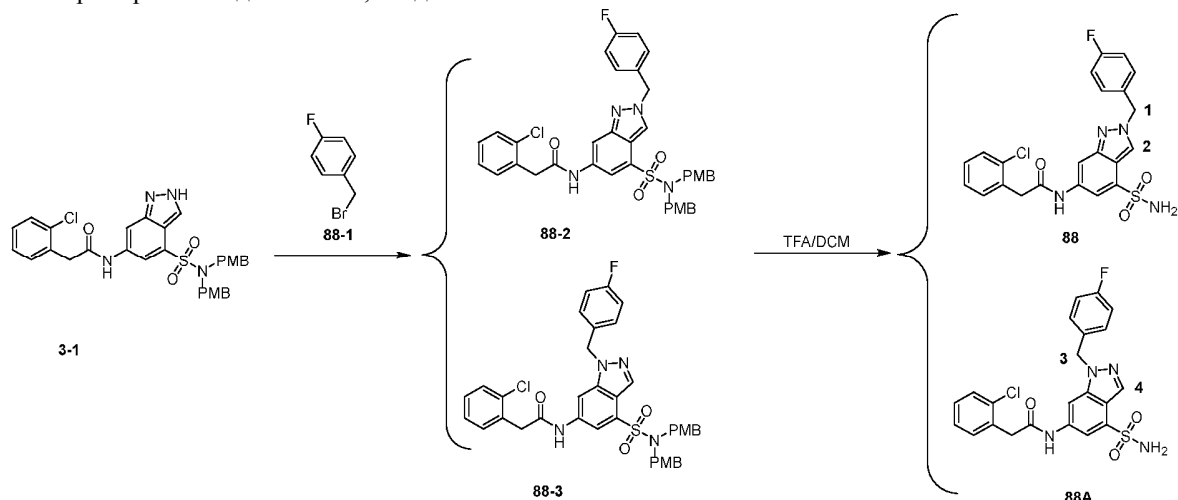
Промежуточное соединение 83-2 (580 мг, 780,36 мкмоль) растворяли в ДХМ (8 мл), добавляли ТФУ (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при 35 °С в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1), реакцию останавливали. Растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием H₂O/АСН системы и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 83 (51,3 мг, 95,924% чистота) в форме твердого вещества бежевого цвета.

ЖХ-МС (NB190102-34-02): $[M+H]^+=502,95$.

¹H ЯМР (NB190102-34-02):

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (ppm) 10,75 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,14 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=12,1, 2,2 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Пример 88. Соединение 88, соединение 88А.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 88-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(4-фторбензил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 88-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 3-1 (700 мг, 1,16 ммоль) и карбонат калия (320 мг, 2,32 ммоль) растворяли в ДМФА, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 88-2 и промежуточного соединения 88-3 (550 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 713$.

Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторбензил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)ацетамида и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(4-фторбензил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

Смесь промежуточного соединения 88-2 и промежуточного соединения 88-3 (500 мг, 0,7 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 88 (15 мг) и соединение 88А (13 мг) в форме твердых веществ белого цвета.

Данные NOE и описание.

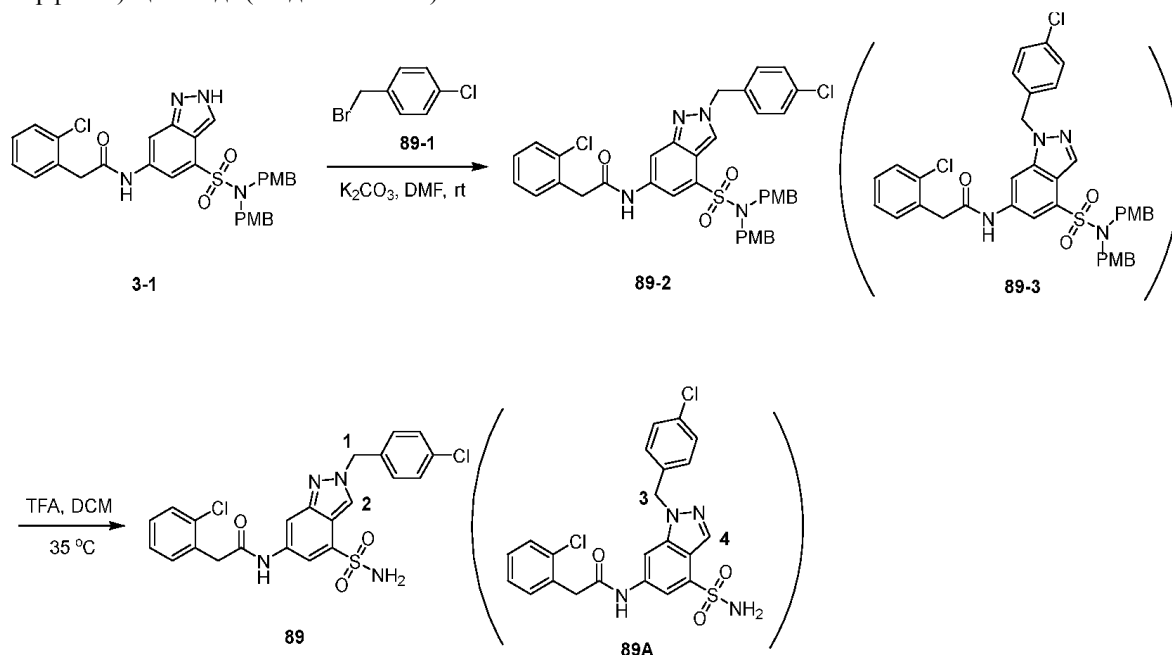
NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=5,66$) и водородом № 2 ($\delta=7,73$), это подтверждало получение соединения 88.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=5,63$) и водородом № 4 ($\delta=7,74$), это подтверждало получение соединения 88А.

Соединение 88: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,53 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,40 (m, 4H), 7,34-7,28 (m, 2H), 7,20 (t, J=8,3 Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

Соединение 88А: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,71 (s, 1H), 8,31 (d, J=11,8 Гц, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,44 (dd, J=8,6, 4,6 Гц, 2H), 7,32 (dd, J=4,7, 2,9 Гц, 2H), 7,25-7,06 (m, 4H), 5,63 (s, 2H), 3,89 (s, 2H).

Пример 89. Соединение № 89+89А. Получение N-(2-(4-хлорбензил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 89)/N-(1-(4-хлорбензил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 89А).



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 89-2 (1N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(4-хлорбензил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 89-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(4-хлорбензил)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 3-1 (600,0 мг, 991,56 мкмоль) растворяли в ДМФА (15 мл), добавляли промежуточное соединение 89-1 (п-хлорбензилбромид) (305,6 мг, 1,49 ммоль) и K₂CO₃ (274,1 мг, 1,98 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1), реакционный раствор разбавляли 100 мл воды, проводили экстракцию с помощью ЭА (100 мл×3), органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, и сушили над безводным Na₂SO₄, и растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали смесь промежуточное соединение 89-2 и промежуточное соединение 89-3 (650 мг) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=729.

Стадия 2. Получение N-(2-(4-хлорбензил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида/N-(1-(4-хлорбензил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида

Смесь (540,0 мг, 740,06 мкмоль) промежуточного соединения 89-2 и промежуточного соединения 89-3 растворяли в ДХМ (8 мл), добавляли ТФУ (8 мл), и реакционную смесь перемешивали при 35°C в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1), реакцию останавливали. Растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/АСN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 89 (38,1 мг, 96,060% чистота) в форме твердого вещества бежевого цвета и соединение 89А (15,0 мг, 96,679% чистота) в форме твердого вещества бежевого цвета.

ЖХ-МС (NB190102-30-01): [M+H]⁺= 488,95.

¹H ЯМР (NB190102-30-01);

ЖХ-МС (NB190102-30-02): [M+H]⁺=488,90.

Данные NOE и описание.

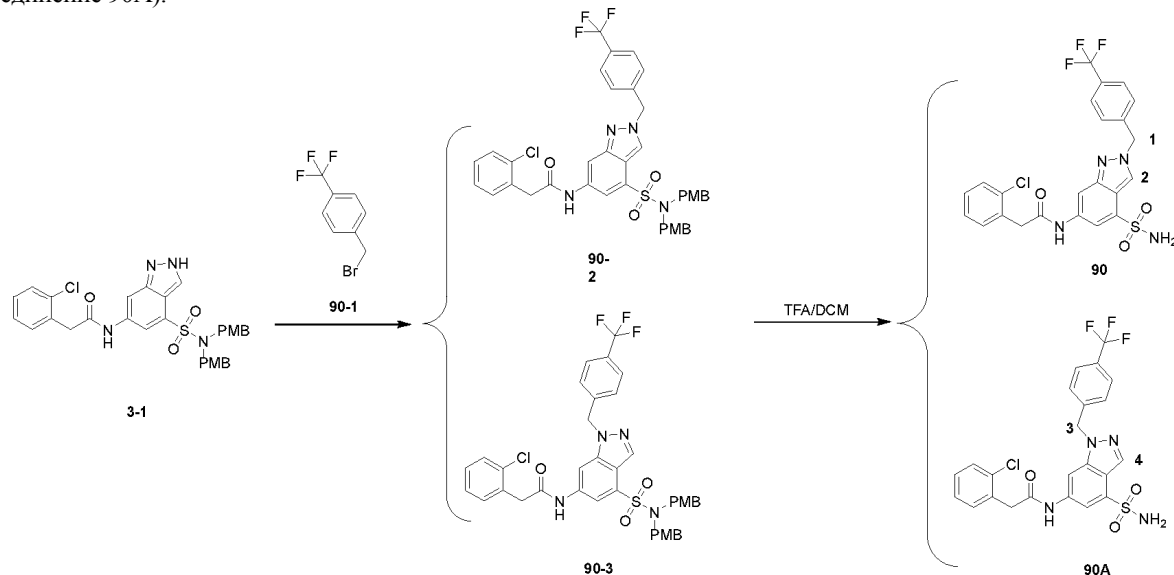
NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 (δ=5,58) и водородом № 2 (δ=7,78), это подтверждало получение соединения 89.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 (δ=5,66) и водородом № 4 (δ=7,76), это подтверждало получение соединения 89А.

Соединение 89: ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ (ppm) 10,75 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,61 (s, 2H), 7,52-7,45 (m, 2H), 7,40-7,32 (m, 2H), 7,14 (t, J=8,7 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=12,1, 2,2 Гц, 1H), 6,75 (dd, J=8,5, 2,3 Гц, 1H), 5,58 (s, 2H), 3,93 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Соединение 89А: ^1H ЯМР (NB190102-30-02): ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,73 (s, 1H), 8,33 (s, 2H), 7,76 (d, $J=1,1$ Гц, 1H), 7,63 (s, 2H), 7,49-7,43 (m, 2H), 7,41-7,37 (m, 2H), 7,37-7,30 (m, 2H), 7,18 (d, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,66 (s, 2H), 3,90 (s, 2H).

Пример 90. Соединение № 90+90А. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-2-(4-(трифторметил)бензил)бензил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 90) и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 90А).



Стадия 1. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-(4-(трифторметил)бензил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 90-2) и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 90-3).

Промежуточное соединение 3-1 (700 мг, 1,16 ммоль), промежуточное соединение 90-1 (п-трифторметилбромбензил) (415 мг, 1,74 ммоль) и карбонат калия (320 мг, 2,32 ммоль) растворяли в ДМФА, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 90-2 и промежуточного соединения 90-3 (550 мг).

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=763$.

Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-2-(4-(трифторметил)бензил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 90) и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 90А).

Смесь промежуточного соединения 90-2 и промежуточного соединения 90-3 (500 мг, 0,7 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 90 (15 мг) и соединение 90А (10 мг) в форме твердых веществ белого цвета.

Данные NOE и описание.

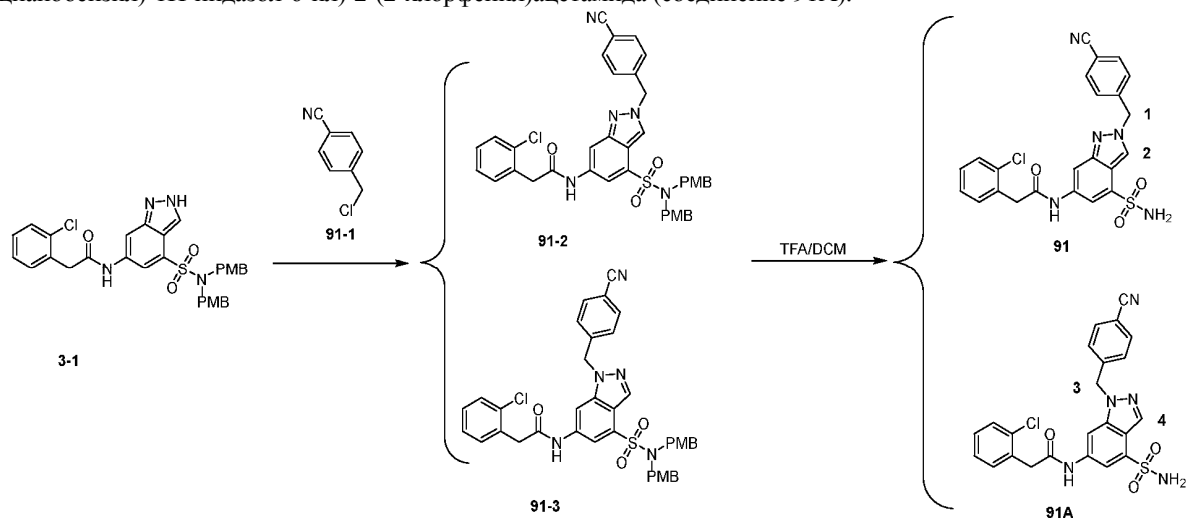
NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=5,76$) и водородом № 2 ($\delta=7,71$), это подтверждало получение соединения 90.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=5,80$) и водородом № 4 ($\delta=7,73$), это подтверждало получение соединения 90А.

Соединение 90: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (s, 1H), 8,32 (d, $J=11,0$ Гц, 2H), 7,71 (dd, $J=23,3, 8,4$ Гц, 3H), 7,63 (s, 2H), 7,57 (d, $J=17,8$ Гц, 1H), 7,43 (s, 2H), 7,33 (d, $J=6,2$ Гц, 3H), 5,76 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

Соединение 90А: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,55 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,73 (d, $J=8,5$ Гц, 3H), 7,52 (d, $J=8,4$ Гц, 4H), 7,44 (dd, $J=9,2, 4,1$ Гц, 2H), 7,33 - 7,29 (m, 2H), 5,80 (s, 2H), 3,88 (s, 2H).

Пример 91. Соединение № 91+91А. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-цианобензил)-4-сульфамойл-2/7-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 91) и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-цианобензил)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 91А).



Стадия 1. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-(4-пианобензил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 91-2) и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-пианобензил)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 91-3)

Промежуточное соединение 3-1 (700 мг, 1,16 ммоль), промежуточное соединение 91-1 (п-цианобензилхлорид) (263 мг, 1,74 ммоль) и карбонат калия (320 мг, 2,32 ммоль) растворяли в ДМФА, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 91-2 и промежуточного соединения 91-3 (550 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 720$.

Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-пианобензил)-4-сульфамойл-2Н-индазол-6-ил)ацетамида и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-(4-пианобензил)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида.

Смесь промежуточного соединения 91-2 и промежуточного соединения 91-3 (500 мг, 0,7 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 91 (16 мг) и соединение 91А (14 мг) в форме твердых веществ белого цвета.

Данные NOE и описание.

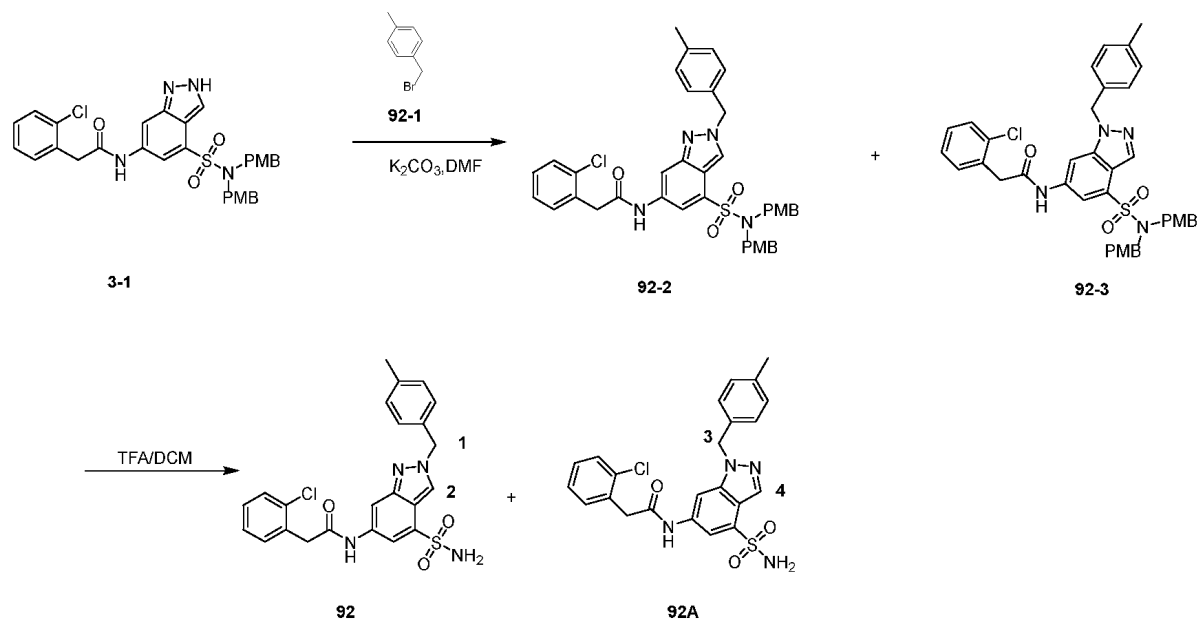
NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=5,78$) и водородом № 2 ($\delta=7,82$), это подтверждало получение соединения 91.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=5,75$) и водородом № 4 ($\delta=7,82$), это подтверждало получение соединения 91А.

Соединение 91: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,53 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,82 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,73 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,46 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 5,78 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

Соединение 91А: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,71 (s, 1H), 8,30 (d, $J=12,6$ Гц, 2H), 7,82-7,69 (m, 3H), 7,61 (s, 2H), 7,41 (dd, $J=5,6, 3,7$ Гц, 2H), 7,32-7,23 (m, 4H), 5,75 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

Пример 92. Соединение № 92+92А. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-метилбензил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 92) и 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-метилбензил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 92А).



Стадия 1. Получение N-(4-(N,N-(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(4-метилбензил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 92-2) и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-1-(4-метилбензил)-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 92-3).

Промежуточное соединение 3-1 (600 мг, 0,992 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли промежуточное соединение 92-1 (202 мг, 1,09 ммоль) и K_2CO_3 (205,6 мг, 1,49 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду (20 мл), полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом (20 мл×3), и органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 92-2 и промежуточного соединения 92-3 (450 мг, неочищенное) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: NB190032-64-02, ИЭР(+) $m/z=709$ [M+1].

Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-метилбензил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 92) и 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(4-метилбензил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 92А).

Смесь промежуточного соединения 92-2 и промежуточного соединения 92-3 (430 мг, 0,606 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли ТФУ (15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Исходный реакционный материал полностью прореагировал и образовалось новое пятно, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=2:1), pH довели до примерно 8, реакционный раствор подвергали экстракции ДХМ, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H_2O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 92 (29,4 мг, 99,672% чистота) в форме твердого вещества белого цвета и соединение 92А (20,6 мг, 99,640% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

Данные NOE и описание.

NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=5,59$) и водородом № 2 ($\delta=7,71$), это подтверждало получение соединения 92.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=5,56$) и водородом № 4 ($\delta=7,72$), это подтверждало получение соединения 92А.

Соединение 92.

ЖХ-МС: NB190032-70-01, ИЭР(+) $m/z=460$ [M+1].

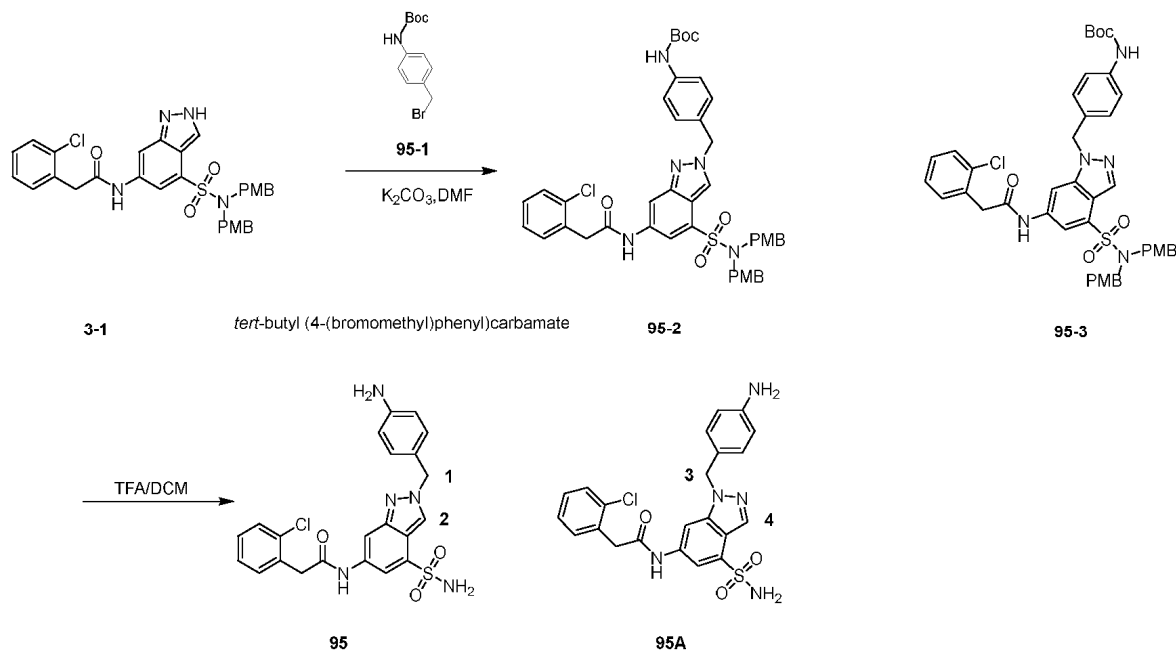
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,43 (dd, $J=8,8, 3,6$ Гц, 2H), 7,31 (dd, $J=9,2, 5,2$ Гц, 2H), 7,24 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 7,15 (d, $J=7,6$ Гц, 2H), 5,59 (s, 2H), 3,86 (s, 2H), 2,26 (s, 3H).

Соединение 92А.

ЖХ-МС: NB190032-70-02, ИЭР(+) $m/z=460$ [M+1].

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,69 (s, 1H), 8,28 (d, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,42 (dd, $J=9,2, 6,4$ Гц, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 7,06 (dd, $J=20,4, 7,9$ Гц, 4H), 5,56 (s, 2H), 3,87 (s, 2H), 2,21 (s, 3H).

Пример 95. Соединение № 95+95А. Получение N-(2-(4-аминобензил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 95) и N-(1-(4-аминобензил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 95А).



Стадия 1. Получение трет-бутил-4-((4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-6-(2-(2-хлорфенил)ацетида)-2Н-индазол-2-ил)метил)фенил)карбамата (промежуточное соединение 95-2) и трет-бутил-4-((4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-6-(2-(2-хлорфенил)ацетида)-1Н-индазол-1-ил)метил)фенил)карбамата (промежуточное соединение 95-3).

Промежуточное соединение 3-1 (600 мг, 0,992 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли промежуточное соединение 95-1 (трет-бутил-4-(бромметил)фенил)карбамат (312,1 мг, 1,09 ммоль) и K_2CO_3 (205,6 мг, 1,49 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду (20 мл), полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом (20 мл \times 3) и органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 и концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 92-2 и промежуточного соединения 92-3 (800 мг, неочищенное) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: NB190032-66-02, ИЭР(+) $m/z=810$ [M+1].

Стадия 2. Получение N-(2-(4-аминобензил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 95) и N-(1-(4-аминобензил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 95А).

Смесь промежуточного соединения 95-2 и промежуточного соединения 95-3 (780 мг, 0,963 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), затем добавляли ТФУ (15 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Исходный реакционный материал полностью прореагировал и образовалось новое пятно, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=2:1), pH доводили до примерно 8, реакционный раствор подвергали экстракции ДХМ, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H_2O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 95 (15,8 мг, 98,277% чистота) в форме твердого вещества белого цвета и соединение 95А (17,1 мг, 98,855% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

Данные NOE и описание.

NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=5,40$) и водородом № 2 ($\delta=7,70$), это подтверждало получение соединения 95.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=5,37$) и водородом № 4 ($\delta=7,72$), это подтверждало получение соединения 95А.

Соединение 95.

ЖХ-МС: NB190032-72-01, ИЭР(+) $m/z=470$ [M+1].

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,49 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,52-7,37 (m, 4H), 7,30 (p, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,07 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,51 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,40 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

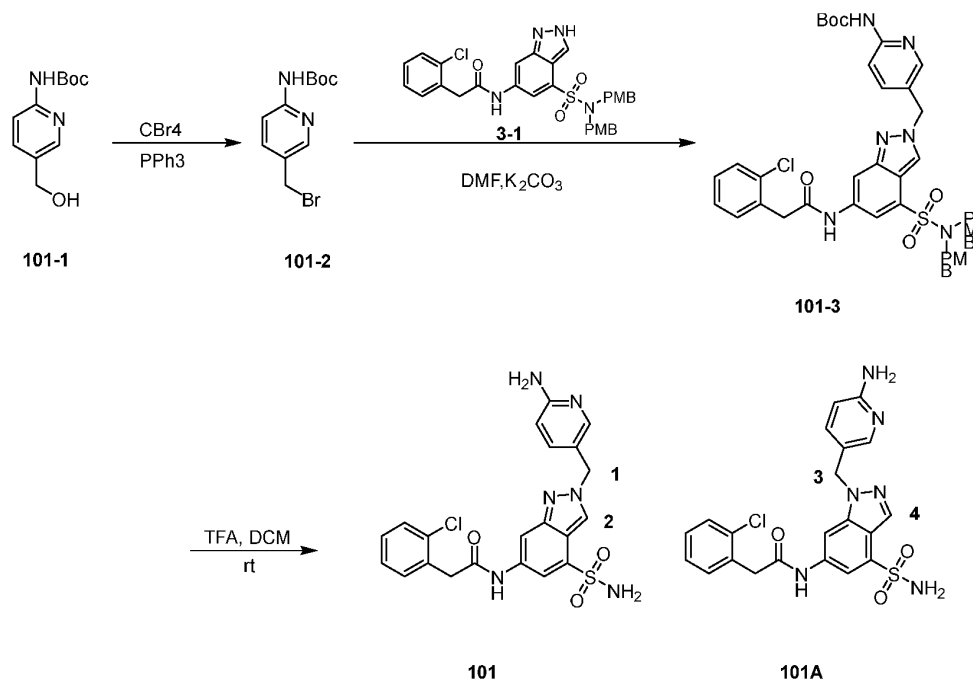
Соединение 95А.

ЖХ-МС: NB190032-72-02, ИЭР (+) $m/z=470$ [M+1].

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,67 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,56 (s, 2H), 7,44 (dd, $J=8,8, 4,4$ Гц, 2H), 7,31 (dd, $J=9,2, 4,9$ Гц, 2H), 6,88 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 6,44 (d, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,37 (s, 2H),

5,01 (s, 2H), 3,87 (d, J=6,4 Гц, 2H).

Пример 101. Соединения 101, 101А. Получение N-(2-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 101) и N-(1-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 101А).



Стадия 1. Получение трет-бутил-(5-(бромметил)пиридин-2-ил)карбамата (промежуточное соединение 101-2).

Промежуточное соединение 101-1 (трет-бутил-(5-(гидроксиметил)пиридин-2-ил)карбамат) (500 мг, 2,22 ммоль) и тетрабромид углерода (880 мг, 2,88 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл) и перемешивали в течение 5 мин, добавляли трифенилфосфин (870 мг, 3,33 ммоль) при 0°C, и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 101-2 (410 мг, 71% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

Стадия 2. Получение трет-бутил-(5-((4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-6-(2-(2-хлорфенил)ацетида)-2H-индазол-2-ил)метил)пиридин-2-ил)карбамата (промежуточное соединение 101-3).

Промежуточное соединение 101-2 (430 мг, 1,5 ммоль), промежуточное соединение 3-1 (600 мг, 1,0 ммоль) и карбонат калия (410 мг, 3,0 ммоль) растворяли в ДМФА (10 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (50 мл) и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата (20 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 101-3 (550 мг, выход 67,9%) в форме твердого вещества желтого цвета.

Стадия 3. Получение N-(2-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 101) и N-(1-((6-аминопиридин-3-ил)метил)-4-сульфамойл-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (соединение 101А).

Промежуточное соединение 101-3 (550 мг, 0,67 ммоль) растворяли в ДХМ/ТФУ (15/15 мл) и перемешивали при 50°C в течение 16 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/CAN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 101 (30,8 мг, 98,31% чистота, 9,8% выход) в форме твердого вещества белого цвета и соединение 101А (68,9 мг, 99,40% чистота, 17,6% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: [M]⁺=471;

ЖХ-МС: [M]⁺=471.

Данные NOE и описание.

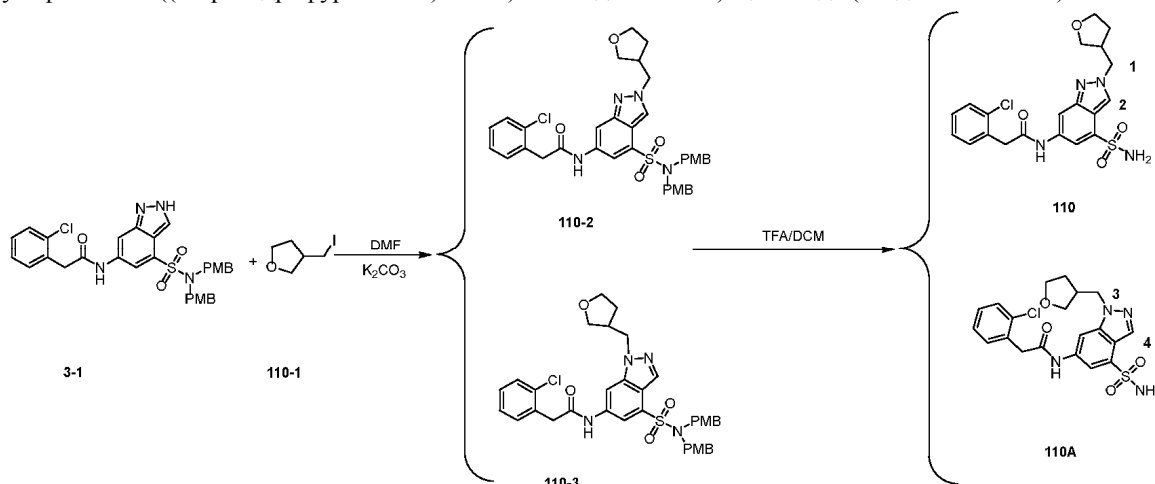
NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 (δ=5,55) и водородом № 2 (δ=8,07), это подтверждало получение соединения 101.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 (δ=5,51) и водородом № 4 (δ=7,92), это подтверждало получение соединения 101 А.

Соединение 101: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,53 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,07 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,85 (d, $J=9,2$ Гц, 2H), 7,70 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,44-7,39 (m, 2H), 7,36-7,24 (m, 2H), 6,87 (d, $J=9,3$ Гц, 1H), 5,55 (s, 2H), 3,86 (s, 2H).

Соединение 101A: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,74 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,28 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,92 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,82 (s, 2H), 7,68-7,64 (m, 2H), 7,62 (s, 2H), 7,48-7,39 (m, 2H), 7,36-7,26 (m, 2H), 6,84 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 5,51 (s, 2H), 3,89 (s, 2H).

Пример 110. Соединение № 110+110A. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 110) и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 110A).



Стадия 1. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 110-2) и N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида (промежуточное соединение 110-3).

Промежуточное соединение 3-1 (375 мг, 0,62 ммоль), промежуточное соединение 110-1 (3-(иодметил)тетрагидрофуран) (159 мг, 0,75 ммоль) и карбонат калия (172 мг, 1,24 ммоль) растворяли в ДМФА (5,0 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.

После того как большое количество исходного реакционного материала полностью прореагировало, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (8 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 110-2 и промежуточного соединения 110-3 (220 мг).

ЖХ-МС: $[\text{M}+\text{H}]^+=689$.

Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-2-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 110) и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-1-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 110A).

Смесь промежуточного соединения 110-2 и промежуточного соединения 110-3 (200 мг, 0,29 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 110 (30 мг) и соединение 110A (14 мг) в форме твердых веществ белого цвета.

Данные NOE и описание.

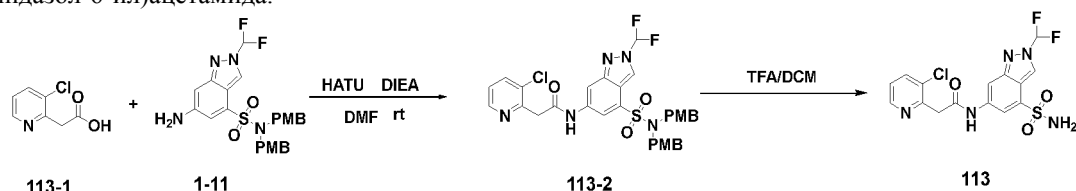
NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=4,42$) и водородом № 2 ($\delta=7,70$), это подтверждало получение соединения 110.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=4,34$) и водородом № 4 ($\delta=7,70$), это подтверждало получение соединения 110A.

Соединение 110: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (s, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,47 (s, 2H), 7,46-7,40 (m, 2H), 7,30 (p, $J=7,0$ Гц, 2H), 4,42 (d, $J=7,5$ Гц, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,77 (dd, $J=13,6, 7,8$ Гц, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,50 (dd, $J=8,7, 5,4$ Гц, 1H), 2,89-2,81 (m, 1H), 1,91 (dt, $J=13,3, 7,9$ Гц, 1H), 1,64 (dt, $J=20,0, 6,5$ Гц, 1H).

Соединение 110A: ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,43 (s, 2H), 7,29 (s, 2H), 4,34 (s, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,75 (s, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,48 (s, 1H), 2,76 (s, 1H), 1,88 (s, 1H), 1,61 (s, 1H).

Пример 113. Соединение № 113. Получение 2-(3-хлорпиридин-2-ил)-N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.



Стадия 1. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксibenзил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(3-хлорпиридин-2-ил)ацетамида (промежуточное соединение 113-2).

Промежуточное соединение 113-1 (2-(3-хлорпиридин-2-ил)уксусную кислоту) (210 мг, 0,12 ммоль), промежуточное соединение 1-11 (500 мг, 0,10 ммоль), HATU (570 мг, 0,15 ммоль) и DIEA (400 мг, 0,30 ммоль) растворяли в ДМФА и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (20 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали и отделяли и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=5:1-1:2), в результате чего получали указанный продукт (120 мг).

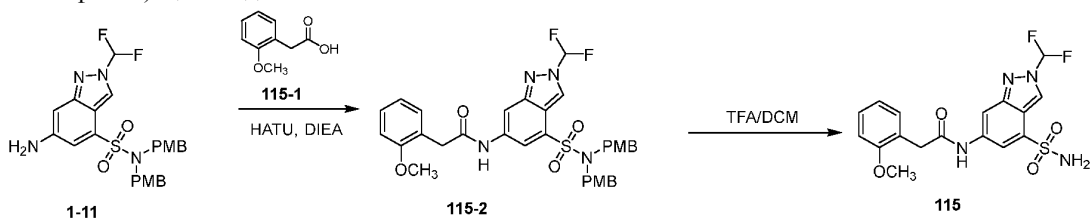
ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 656$.

Стадия 2. Получение 2-(3-хлорпиридин-2-ил)-N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.

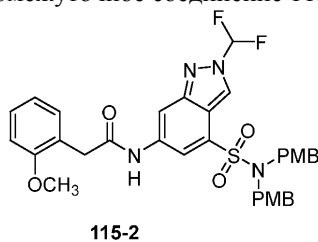
Промежуточное соединение 113-2 (100 мг, 0,15 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 113 (6 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,71 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,48 (d, $J=4,7$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,93 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,81 (s, 1H), 7,64 (s, 2H), 7,41-7,32 (m, 1H), 4,07 (s, 2H).

Пример 115. Соединение № 115. Получение N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамида.



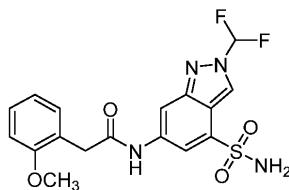
Стадия 1. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксibenзил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамида (промежуточное соединение 115-2).



Промежуточное соединение 1-11 (300 мг, 0,6 ммоль), промежуточное соединение 115-1 (о-метоксифенилуксусную кислоту) (120 мг, 0,72 ммоль), HATU (342 мг, 0,9 ммоль) и DIEA (232,2 мг, 1,8 ммоль) растворяли в ДМФА и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду (10 мл) и три раза подвергали экстракции посредством ЭА, фазы ЭА объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали указанный продукт (220 мг).

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 651$.

Стадия 2. Получение N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамида.

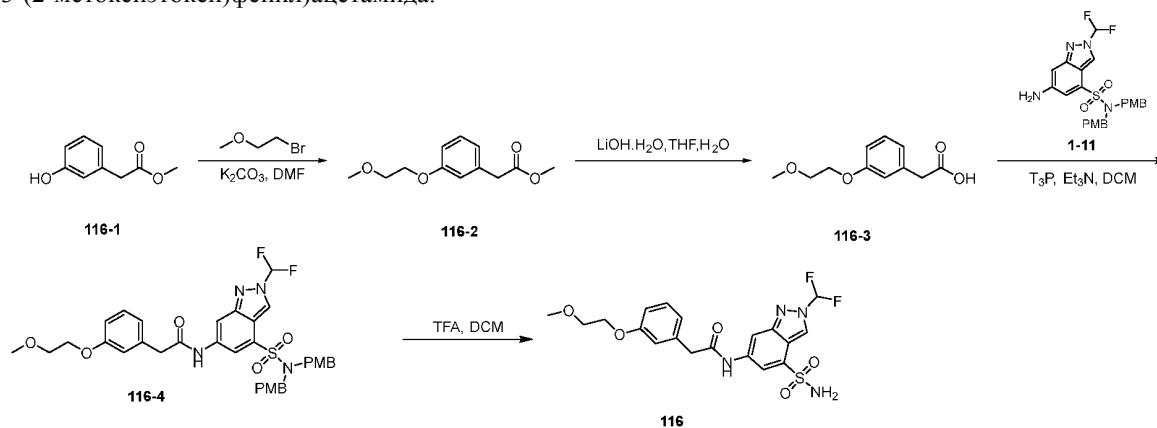


115

Промежуточное соединение 115-2 (200 мг, 0,31 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), затем добавляли равный объем ТФУ, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 115 (17 мг) в форме порошкообразного твердого вещества желтого цвета.

¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,53 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,03 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,65 (s, 2H), 7,24 (dd, J=7,6, 3,0 Гц, 2H), 6,99 (d, J=8,2 Гц, 1H), 6,92 (t, J=7,4 Гц, 1H), 3,77 (s, 3H), 3,69 (s, 2H).

Пример 116. Соединение № 116. Получение N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамида.



Стадия 1. Получение метил-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетата (промежуточное соединение 116-2).

В реакционный сосуд добавляли (1-бром-2-метоксиэтан) (1 г, 6,02 ммоль), промежуточное соединение 116-1 (метил-2-(3-гидроксифенил)ацетат) (1 г, 7,22 ммоль), K₂CO₃ (2,5 г, 18,05 ммоль) и ДМФА (10 мл) и смесь перемешивали при 70°C в течение ночи. Реакционный раствор вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанный продукт (900 мг) в форме бесцветного масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,00 (s, 1H), 7,24-7,18 (m, 1H), 6,84 (m, 3H), 4,10 (t, J=4,8 Гц, 2H), 3,73 (t, J=4,8, Гц, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 3,44 (s, 3H).

Стадия 2. Получение 2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)уксусной кислоты (промежуточное соединение 116-3).

Промежуточное соединение 116-2 (900 мг, 4,01 ммоль) растворяли в ТГФ (10 мл) и H₂O (5 мл), добавляли к колбе с реакционной смесью LiOH.H₂O (842 мг, 20,07 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 8 ч, затем концентрировали с удалением ТГФ, и вливали в воду (20 мл). Полученный раствор три раза подвергали экстракции этилацетатом, pH водной фазы доводили до примерно 5 посредством 1 М HCl, водную фазу подвергали экстракции ЭА, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанный продукт (700 мг, 84,607% чистота) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: NB190114-39-02, ИЭР(+) m/z=211 [M+1].

Стадия 3. Получение N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамида (промежуточное соединение 116-4).

Промежуточное соединение 116-4 (150 мг, 0,71 ммоль) и промежуточное соединение 1-11 (359 мг, 0,71 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), добавляли к колбе с реакционной смесью Et₃N (217 мг, 2,14 ммоль) и T₃P (681 мг, 1,07 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и затем вливали в воду. Полученный раствор три раза подвергали экстракции этилацетатом, и затем органическую фазу концентрировали и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали указанный продукт (500 мг, 95,850% чистота) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: NB190114-43-02, ИЭР(+) $m/z=695[M+1]$.

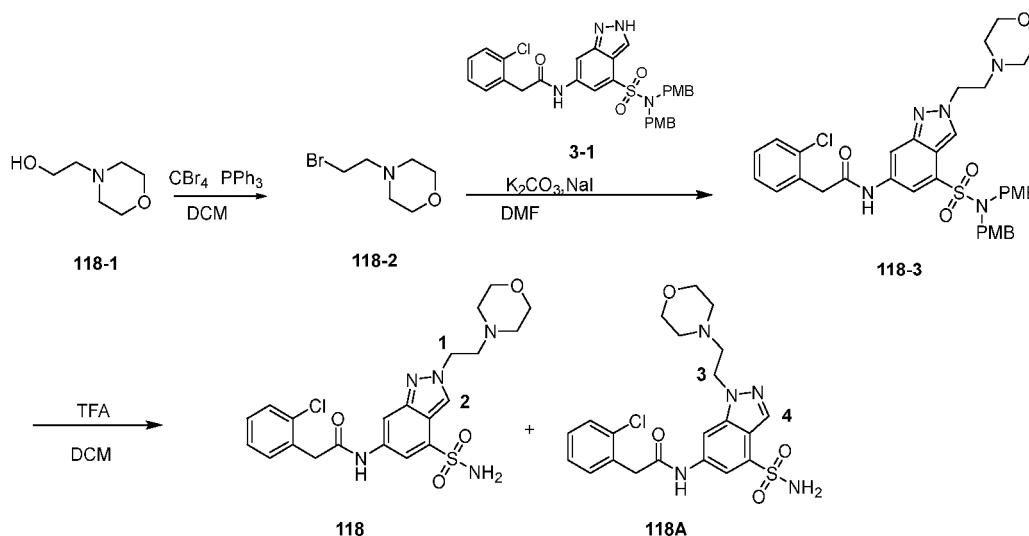
Стадия 4. Получение N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)-2-(3-(2-метоксиэтокси)фенил)ацетамида (соединение 116).

Промежуточное соединение 116-4 (500 мг, 0,72 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл), ТФУ (10 мл) добавляли к колбе с реакционной смесью, реакционный раствор перемешивали при 50°C в течение ночи, концентрировали с помощью роторного испарителя до сухого состояния, и вливали в воду, pH доводили до примерно 8 с помощью водного раствора бикарбоната натрия, водную фазу три раза подвергали экстракции этилацетатом, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали указанный продукт (72,3 мг, 99,955% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: NB190114-45-01, ИЭР(+) $m/z=455[M+1]$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,58 (s, 1H), 8,93 (s, 1H), 8,33 (m, 1H), 8,09 (m, 1H), 7,80 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (s, 2H), 7,22 (t, J=8,0 Гц, 1H), 6,91 (m, 2H), 6,82 (dd, J=8,4, 2,0 Гц, 1H), 4,10-4,03 (m, 2H), 3,66-3,61 (m, 4H), 3,28 (s, 3H).

Пример 118. Соединение № 118+118А. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-морфолиноэтил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 118) и 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2-морфолиноэтил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 118А).



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 118-2 (4-(2-бромэтил)морфолина).

Промежуточное соединение 118-1 (2-морфолиноэтан-1-ол) (1 г, 7,623 ммоль) взвешивали и растворяли в 30 мл ДХМ, затем добавляли CBr_4 (3,8 г, 11,435 ммоль) и трифенилфосфин (2,4 г, 9,148 ммоль), и реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Было обнаружено, что исходный реакционный материал полностью прореагировал, и образовался продукт, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя и добавляли 50 мл петролейного эфира, затем твердое вещество осаждали и фильтровали, и фильтрат концентрировали с помощью роторного испарителя и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=3/1), в результате чего получали указанный продукт (650 мг) в форме бесцветной прозрачной маслянистой жидкости.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 118-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(2-морфолиноэтил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 3-1 (500 мг, 0,826 ммоль) взвешивали и растворяли в 20 мл ДМФА, последовательно добавляли промежуточное соединение 118-2 (241 мг, 1,239 ммоль), K_2CO_3 (504 мг, 3,625 ммоль) и NaI (38 мг, 0,248 ммоль), и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал и образовался продукт как показала ЖХ-МС, к реакционному раствору добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, концентрировали с помощью роторного испарителя и суспендировали посредством ПЭ, в результате чего получали указанный продукт (600 мг) в форме маслянистой жидкости желтого цвета.

Стадия 3. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(2-морфолиноэтил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 118) и 2-(2-хлорфенил)-N-(1-(2-морфолиноэтил)-4-сульфамоил-1Н-индазол-6-ил)ацетамида (соединение 118А).

Промежуточное соединение 118-3 (600 мг, 0,835 ммоль) взвешивали и растворяли в 10 мл ДХМ, затем добавляли 10 мл ТФУ, и реакционный раствор подвергали реакции при 40°C в течение 2 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал и образовался продукт как показала ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью препаративной хроматографии, и очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соеди-

нение 118 (50,3 мг) и соединение 118А (29,3 мг) в форме твердых веществ белого цвета.

Данные NOE и описание.

NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=4,48$) и водородом № 2 ($\delta=8,13$), это подтверждало получение соединения 118.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=4,58$) и водородом № 4 ($\delta=8,13$), это подтверждало получение соединения 118А.

Соединение 118.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=478,00$.

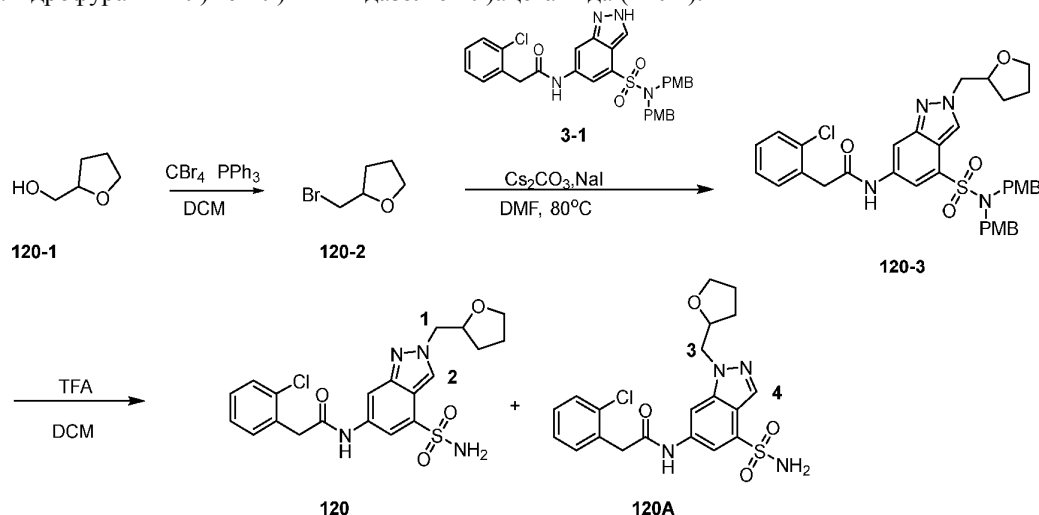
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,72 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,71 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,60 (s, 2H), 7,48-7,43 (m, 2H), 7,36-7,30 (m, 2H), 4,48 (t, $J=6,1$ Гц, 2H), 3,91 (s, 2H), 3,48 (s, 4H), 2,75 (s, 2H), 2,42 (s, 4H).

Соединение 118А.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=478,00$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (s, 1H), 8,53 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,72 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,50 (s, 2H), 7,47-7,43 (m, 2H), 7,35-7,30 (m, 2H), 4,58 (s, 2H), 3,88 (s, 2H), 3,55 (s, 4H), 2,87 (s, 2H), 2,33 (s, 4H).

Пример 120. Соединение № 120+120А. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2Н-индазол-6-ил)ацетамида (120) и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индазол-6-ил)ацетамида (120А).



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 120-2 (2-(бромметил)тетрагидрофурана).

Промежуточное соединение 120-1 (тетрагидрофуран-2-ил)метанол (2 г, 19,583 ммоль) взвешивали и растворяли в 50 мл ДХМ, добавляли CBr_4 (9,74 г, 29,374 ммоль) и трифенилфосфин (6,16 г, 23,499 ммоль) и смесь подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. Было обнаружено, что исходный реакционный материал полностью прореагировал, и образовался продукт как показала ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=30/1), в результате чего получали указанный продукт (1,0 г) в форме бесцветный прозрачной маслянистой жидкости.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 120-3 (N-(4-((N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамойл)-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 3-1 (500 мг, 0,826 ммоль) взвешивали и растворяли в 20 мл ДМФА, последовательно добавляли промежуточное соединение 120-2 (2-(бромметил)тетрагидрофуран) (205 мг, 1,239 ммоль), Cs_2CO_3 (808 мг, 2,478 ммоль) и NaI (124 мг, 0,826 ммоль), и реакционный раствор подвергали реакции при $80^\circ C$ в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал и образовался продукт как показала ЖХ-МС, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали водой и насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали, в результате чего получали указанный продукт (700 мг, 80% чистота) в форме маслянистой жидкости желтого цвета.

Стадия 3. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-2Н-индазол-6-ил)ацетамида) и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамойл-1-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индазол-6-ил)ацетамида).

Промежуточное соединение 120-3 (700 мг, 0,813 ммоль) взвешивали и растворяли в 10 мл ДХМ, затем добавляли 10 мл ТФУ, и реакционный раствор подвергали реакции при $40^\circ C$ в течение 2 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал и образовался продукт как показала ЖХ-МС, реакционный раствор концентрировали с помощью роторного испарителя, очищали с помощью

препаративной хроматографии, и очищали с помощью преп.-ВЭЖХ, в результате чего получали соединение 120 (19,0 мг) и соединение 120А (17,1 мг) в форме твердых веществ белого цвета.

Данные NOE и описание.

NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 ($\delta=4,51$) и водородом № 2 ($\delta=7,72$), это подтверждало получение соединения 120.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 ($\delta=4,45$) и водородом № 4 ($\delta=7,74$), это подтверждало получение соединения 120А.

Соединение 120.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=449,00$.

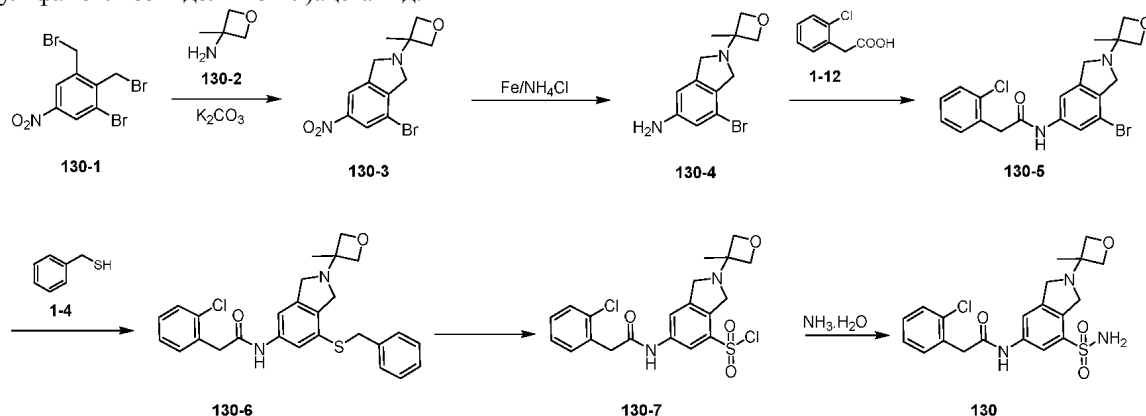
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,52 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,72 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,52 (s, 2H), 7,49-7,40 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,51 (dd, $J=13,7, 4,2$ Гц, 1H), 4,43 (dd, $J=13,6, 7,2$ Гц, 1H), 4,33 (dt, $J=11,1, 6,8$ Гц, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,77 (dd, $J=14,8, 6,8$ Гц, 1H), 3,65 (dd, $J=14,8, 6,9$ Гц, 1H), 1,99 (dt, $J=13,9, 7,1$ Гц, 1H), 1,85-1,74 (m, 2H), 1,65 (dt, $J=14,3, 7,5$ Гц, 1H).

Соединение 120А.

ЖХ-МС: $[M+H]^+=449,00$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,58 (s, 2H), 7,50-7,43 (m, 2H), 7,36-7,28 (m, 2H), 4,45-4,33 (m, 2H), 4,25-4,17 (m, 1H), 3,91 (s, 2H), 3,66 (dd, $J=14,2, 7,0$ Гц, 1H), 3,55 (dd, $J=14,1, 7,4$ Гц, 1H), 1,98-1,89 (m, 1H), 1,79-1,63 (m, 3H).

Пример 130. Соединение № 130. 2-(2-Хлорфенил)-N-(2-(3-метилоксетан-3-ил)-7-сульфамоилизоиндолин-5-ил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 130-3 (4-бром-2-(3-метилоксетан-3-ил)-6-нитроизоиндолина).

Промежуточное соединение 130-2 (203 мг, 2,321 ммоль) взвешивали и растворяли в 20 мл of ТГФ, добавляли карбонат калия (641 мг, 4,642 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин, добавляли промежуточное соединение 130-1 (900 мг, 2,321 ммоль) и реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение ночи. После того как некоторые исходные реакционные материалы не полностью прореагировали, как показала тонкослойная хроматография, продления реакции не требовалось, затем к реакционному раствору добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=5/1), в результате чего получали неочищенный продукт (340 мг) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 130-4 (7-бром-2-(3-метилоксетан-3-ил)изоиндолин-5-амина).

Промежуточное соединение 130-3 (340 мг, 1,086 ммоль) взвешивали и растворяли в 20 мл этанола и 5 мл воды, добавляли железный порошок (305 мг, 5,429 ммоль) и хлорид аммония (291 мг, 5,429 ммоль), и после того как добавление было завершено, смесь подвергали реакции при 60°C в течение 3 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, концентрировали с помощью роторного испарителя, добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=3/1), в результате чего получали неочищенный продукт (280 мг) в форме маслянистой жидкости желтого цвета.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 130-5 (N-(7-бром-2-(3-метилоксетан-3-ил)изоиндол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

2-Хлорфенилуксусную кислоту (202 мг, 1,187 ммоль) взвешивали и растворяли в 20 мл ДМФА, добавляли НАТУ (565 мг, 1,484 ммоль) и DIEA (384 мг, 2,967 ммоль), и после того как добавление было завершено, реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение 20 мин, за-

тем добавляли промежуточное соединение 130-4 (280 мг, 0,989 ммоль) и подвергали реакции при комнатной температуре в течение 3 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала тонкослойная хроматография, к реакционному раствору добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и очищали с помощью колоночной хроматографии (ПЭ/ЭА=2/1), в результате чего получали неочищенный продукт (300 мг) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 130-6 (N-(7-(бензилсульфанил)-2-(3-метилоксоазетидин-3-ил)изоиндол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 130-5 (150 мг, 0,344 ммоль) взвешивали и растворяли в 10 мл диоксана, последовательно добавляли Pd₂(dba)₃ (32 мг, 0,034 ммоль), Xantphos (20 мг, 0,034 ммоль), бензилтиол (65 мг, 0,516 ммоль) и DIEA (134 мг, 1,033 ммоль), и после того как добавление было завершено, реакционный раствор продували посредством N₂ и подвергали реакции при 100°C в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия и очищали с помощью преп. ТСХ (ПЭ/ЭА=1/1), в результате чего получали указанный продукт (100 мг) в форме маслянистой жидкости желтого цвета.

Стадия 5. Получение промежуточного соединения 130-7 (6-(2-(2-хлорфенил)ацетида)-2-(3-метилоксоазетидин-3-ил)изоиндолин-4-сульфонилхлорида).

Промежуточное соединение 130-6 (50 мг, 0,104 ммоль) взвешивали и растворяли в 2 мл ацетонитрила, добавляли 0,3 мл ледяной уксусной кислоты и 0,25 мл воды, и после того как добавление было завершено, реакционный раствор охлаждали до 0°C, затем добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (52 мг, 0,261 ммоль) и подвергали реакции в течение 0,5 ч при 0°C, и затем нагревали до комнатной температуры и подвергали реакции в течение 1 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал и образовался продукт как показала ЖХ-МС, реакционный раствор непосредственно применяли на следующей стадии без обработки (причина состоит в том, что сульфониохлорид был нестабильным).

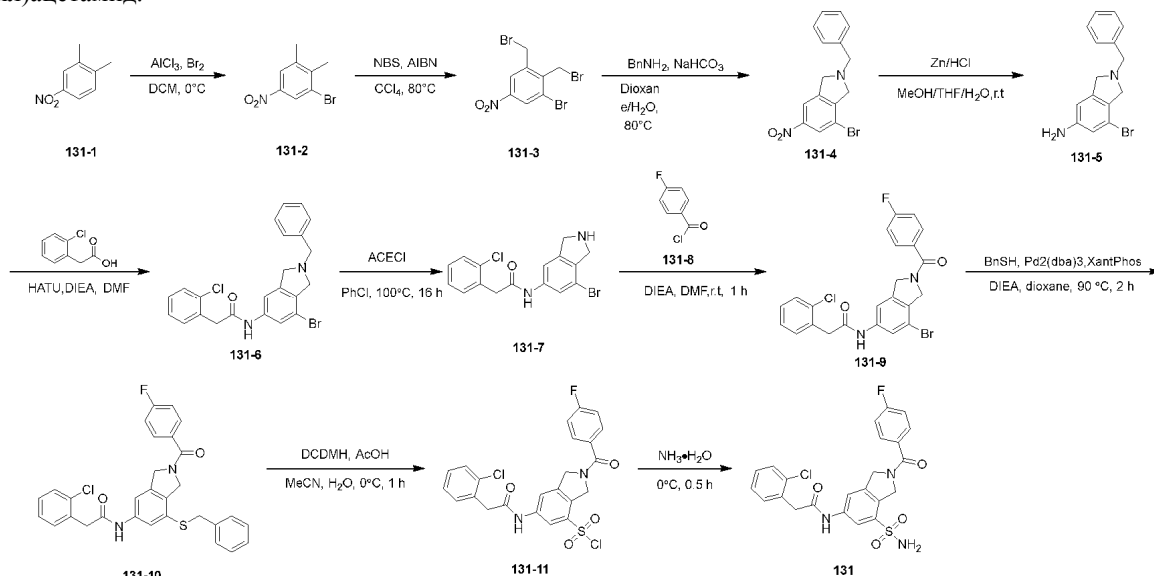
Стадия 6. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(3-метилоксетан-3-ил)-7-сульфамоилизоиндолин-5-ил)ацетамида.

При 0°C, к реакционному раствору по каплям добавляли промежуточное соединение 130-7 и 1 мл водного раствор аммиака и затем подвергали реакции при 0°C в течение 10 мин. После того как образовался продукт, как показала ЖХ-МС, к реакционному раствору добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом натрия, и очищали с помощью преп.-ВЭЖХ (без разделения) и преп. ТСХ (ПЭ/ЭА=1/1), в результате чего получали указанный продукт (11,2 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=436,10.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,57 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,43 (ddd, J=9,3, 5,3, 2,2 Гц, 2H), 7,39 (s, 2H), 7,34-7,29 (m, 2H), 4,75 (d, J=6,2 Гц, 2H), 4,28 (d, J=6,2 Гц, 2H), 4,23 (s, 2H), 4,06 (s, 2H), 3,85 (s, 2H), 1,46 (s, 3H).

Пример 131. Соединение № 131. 2-(2-Хлорфенил)-N-(2-(4-фторбешоил)-7-сульфамоилизоиндолин-5-ил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 131-2 (1-бром-2,3-диметил-5-нитробензола).

Промежуточное соединение 131-1 (1,2-диметил-4-нитробензол) (20 г, 0,132 моль) растворяли в

ДХМ (300 мл), добавляли AlCl_3 (44,1 г, 0,331 моль) и перемешивали при 0°C в течение 1 ч, к реакционному раствору по каплям добавляли Br_2 (31,7 г, 0,198 моль), и после по того, как добавление по каплям было завершено, реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч (где все действия проводили в атмосфере азота). После завершения реакции к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор Na_2SO_3 (300 мл) при 0°C , и полученный раствор подвергали экстракции ДХМ (200 мл \times 3). Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , промывали петролейным эфиром), в результате чего получали промежуточное соединение 131-2 (25 г, 82% выход) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 131-3 (1-бром-2,3-бис(бромметил)-5-нитробензола).

Промежуточное соединение 131-2 (10 г, 43,5 ммоль) растворяли в CCl_4 (200 мл), AIBN (713 мг, 4,35 ммоль) и добавляли NBS (27,1 г, 152 ммоль), реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение 16 ч в атмосфере N_2 , и после завершения реакции реакционный раствор промывали водой (300 мл) и проводили экстракцию с помощью EtOAc (100 мл \times 3). Органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=1/0-20/1), в результате чего получали промежуточное соединение 131-3 (10 г, 59% выход) в форме жидкого масла желтого цвета.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 131-4 (2-бензил-4-бром-6-нитроизоиндолина).

Промежуточное соединение 131-3 (10 г, 25,8 ммоль) растворяли в смешанном растворе диоксана (150 мл) и H_2O (30 мл), затем последовательно добавляли бензиламин (2,76 г, 25,8 ммоль) и NaHCO_3 (4,33 г, 51,6 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (300 мл), полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом (200 мл \times 3), и органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=1/0-20/1), в результате чего получали промежуточное соединение 131-4 (5 г, 58% выход) в форме масла коричневого цвета.

ЖХ-МС: NB190125-87-03, ИЭР(+) m/z =-- (нет массы продукта) $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 131-5 (2-бензил-7-бромизоиндолин-5-амин).

Промежуточное соединение 131-4 (5 г, 15,0 ммоль) растворяли в смешанном растворе MeOH (60 мл) и ТГФ (40 мл), затем последовательно добавляли порошок цинка (9,75 г, 150 ммоль) и HCl (6 M в H_2O , 15 мл), и реакционный раствор перемешивали при 25°C в течение 2 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (300 мл), pH доводили до 8 с помощью насыщенного водного раствора NaHCO_3 , полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом (200 мл \times 3), и органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=20/1-0/1), в результате чего получали промежуточное соединение 131-5 (3,2 г, 70% выход) в форме масла коричневого цвета.

ЖХ-МС: NB190125-88-01, ИЭР(+) m/z =303,00 $[\text{M}+1]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,35 (s, 4H), 7,27 (s, 1H), 6,57 (s, 1H), 6,40 (s, 1H), 5,23 (s, 2H), 3,81 (s, 4H), 3,65 (s, 2H).

Стадия 5. Получение промежуточного соединения 131-6 (N-(2-бензил-7-бромизоиндолин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 131-5 (3,2 г, 10,6 ммоль), промежуточное соединение 1-12 (2-хлорфенилуксусную кислоту) (2,7 г, 14,4 ммоль), NATU (6,02 г, 14,4 ммоль) и DIEA (2,72 г, 21,1 ммоль) последовательно растворяли в ДМФА (32 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции реакционный раствор разбавляли водой (100 мл) и проводили экстракцию этилацетатом (80 мл \times 3). Органические фазы объединяли, промывали насыщенным соевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (ПЭ/ЭА=100/1-0/1), в результате чего получали промежуточное соединение 131-6 (3,5 г, 72,7% выход) в форме твердого вещества черного цвета.

ЖХ-МС: NB190124-29-08, ИЭР(+) m/z =456,9 $[\text{M}+1]^+$.

Стадия 6. Получение промежуточного соединения 131-7 (N-(7-бромизоиндолин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 131-6 (400 мг, 0,877 ммоль) растворяли в PhCl (10 мл), добавляли ACESCl (376 мг, 2,63 ммоль) и молекулярные сита 4A (5 г), и реакционный раствор перемешивали при 100°C в течение 16 ч, добавляли MeOH (5 мл), затем перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин, и фильтровали. Фильтрат промывали водой (50 мл) и подвергали экстракции один раз этилацетатом (30 мл), органическую фазу отбрасывали, pH водной фазы доводили до=9 с помощью NaHCO_3 , затем проводили экстракцию этилацетатом, и органическую фазу концентрировали с помощью роторно-

го испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 131-7 (100 мг, 31% выход) в форме масла.

ЖХ-МС: NB190125-96-05, ИЭР(+) $m/z=366,95 [M+1]^+$.

Стадия 7. Получение промежуточного соединения 131-9 (N-(7-бром-2-(4-фторбензоил)изоиндолин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 131-7 (100 мг, 0,273 ммоль) растворяли в ДМФА (2 мл), DIEA и последовательно добавляли промежуточное соединение 131-8 (п-фторбензоилхлорид), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционный раствор вливали в воду (50 мл), полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом (40 мл×3), и органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=10/1-1/1), в результате чего получали промежуточное соединение 131-9 (100 мг, 75% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: NB190125-97-01, ИЭР(+) $m/z=488,95 [M+1]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,44 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 8,03-8,97 (m, 1H), 7,74-7,67 (m, 2H), 7,48-7,37 (m, 3H), 7,36-7,26 (m, 4H), 4,91 (d, $J=24,0$ Гц, 2H), 4,71 (d, $J=29,6$ Гц, 2H), 3,84 (d, $J=6,8$ Гц, 2H).

Стадия 8. Получение промежуточного соединения 131-10 (N-(7-(бензилтио)-2-(4-фторбензоил)изоиндолин-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 131-9 (100 мг, 0,205 ммоль) и бензилмеркаптан (50,8 мг, 0,410 ммоль) растворяли в диоксане (2 мл), затем добавляли $Pd_2(dba)_3$, XantPhos и DIEA, и смесь перемешивали при 90°C в течение 2 ч в атмосфере N_2 . Реакционный раствор вливали в воду (50 мл), полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом (40 мл×3), и органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO_2 , петролейный эфир/этилацетат=20/1-1/1), в результате чего получали промежуточное соединение 131-10 (80 мг, 73% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: NB190125-98-01, ИЭР(+) $m/z=531,15 [M+1]^+$.

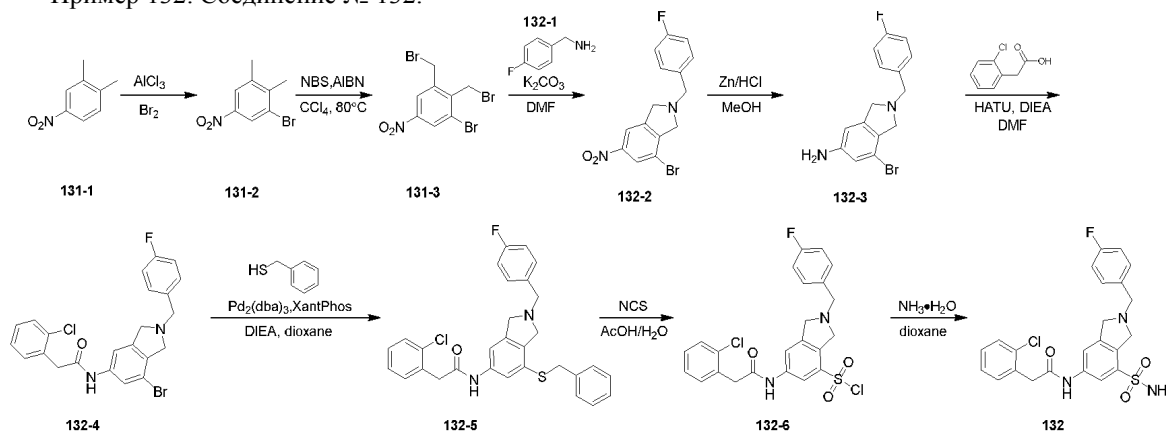
Стадия 9. Получение соединения 131 (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторбензоил)-7-сульфоамилоиндолин-5-ил)ацетамида).

Промежуточное соединение 131-10 (75 мг, 0,141 ммоль) растворяли в MeCN (0,5 мл), затем добавляли AcOH (42,3 мг, 0,705 ммоль) и H_2O (0,1 мл), в конце добавляли 1,3-дихлор-5,5-диметилгидантоин (27,8 мг, 0,424 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем по каплям добавляли к водный раствор аммиака (2 мл) при перемешивании, и после по того, как добавление по каплям было завершено, полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. После завершения реакции к реакционному раствору добавляли воду (50 мл), полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом (40 мл×3), и органическую фазу концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью препаративной обращенно-фазовой хроматографии, в результате чего получали соединение 131 (15,7 мг, 23% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: NB190103-38-04, ИЭР(+) $m/z=488,05 [M+1]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 10,47 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 8,04 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,74-7,65 (m, 2H), 7,49-7,24 (m, 6H), 5,08 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 1H), 3,85 (s, 2H).

Пример 132. Соединение № 132.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 132-2 (4-бром-2-(4-фторфенилметил)-6-нитроизоиндолина).

Промежуточное соединение 131-3 (2,5 г, 6,44 ммоль) и промежуточное соединение 132-1 (4-фторбензиламин) (1,21 г, 9,66 ммоль) растворяли в ДМФА (50 мл), затем добавляли K_2CO_3 (1,78 г, 12,9 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, как показала тонкослойная хроматография (петролейный эфир:этилацетат=10:1), ре-

акционный раствор промывали водой (200 мл), проводили экстракцию с помощью ЭА (100 мл×3), и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и подвергали ратоционному выпариванию, в результате чего получали неочищенный продукт, который очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (петролейный эфир:этилацетат=0:1-20:1), в результате чего получали промежуточное соединение 132-2 (500 мг, 22% выход) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: NB190125-80-02, ИЭР(+) $m/z=350,95 [M+1]^+$.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 132-3 (7-бром-2-(4-фторбензил)изоиндол-5-амина).

Промежуточное соединение 132-2 (400 мг, 1,14 ммоль), Zn (744,68 мг, 11,40 ммоль) и HCl (1153,52 мг, 11,40 ммоль) растворяли в MeOH (3,5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции, как показала тонкослойная хроматография (ПЭ:ЭА=5:1, Rf=0,2, 254 нм), pH доводили до 8 с помощью насыщенного NaHCO₃, реакционный раствор подвергали экстракции ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и подвергали ратоционному выпариванию, в результате чего получали промежуточное соединение 132-3 (350 мг, 95,6% выход, неочищенное) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 132-4 (N-(7-бром-2-(4-фторбензил)изоиндол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 132-3 (350 мг, 934,02 мкмоль), промежуточное соединение 1-12 (2-хлорфенилуксусную кислоту) (278,84 мг, 278,84 мкмоль), NATU (621,53 мг, 1,63 ммоль) и DIEA (281,68 мг, 2,18 ммоль) растворяли в ДМФА (3,5 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. После завершения реакции, как показала тонкослойная хроматография (ПЭ:ЭА=1:1, Rf=0,4, 254 нм), к реакционному раствору добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 132-4 (420 мг, 88,6% выход, неочищенное) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 132-5 (N-(7-(бензилтио)-2-(4-фторбензил)изоиндол-5-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 132-4 (370 мг, 886,51 мкмоль), Pd₂(dba)₃ (243,54 мг, 265,95 мкмоль), XantPhos (153,89 мг, 265,95 мкмоль), промежуточное соединение 1-4 (бензилтиол) (330,31 мг, 2,66 ммоль) и DIEA (229,16 мг, 1,77 ммоль) растворяли в диоксане (5 мл) и перемешивали при 90°C в течение 3 ч. После завершения реакции, как показала тонкослойная хроматография (ПЭ:ЭА=2:1, Rf=0,5, 254 нм), к реакционному раствору добавляли воду, затем проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали промежуточное соединение 132-5 (280 мг, 69,3% выход, светло-желтого цвета).

Стадия 5. Получение промежуточного соединения 132-6 (6-(2-(2-хлорфенил)ацетамид)-2-(4-фторбензил)изоиндол-4-сульфонилхлорида).

Промежуточное соединение 132-5 (230 мг, 444,82 мкмоль) и NCS (64,56 мг, 2,21 ммоль) добавляли к AcOH (3 мл) и H₂O (1 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 13 ч. После завершения реакции, как показала тонкослойная хроматография (ДХМ:MeOH=10:1, Rf=0,7, 254 нм), реакционный раствор непосредственно применяли на следующей стадии без обработки, в результате чего получали промежуточное соединение 132-6 (216 мг).

Стадия 6. Получение соединения 132 (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторбензил)-7-сульфоамилиод-5-ил)ацетамида).

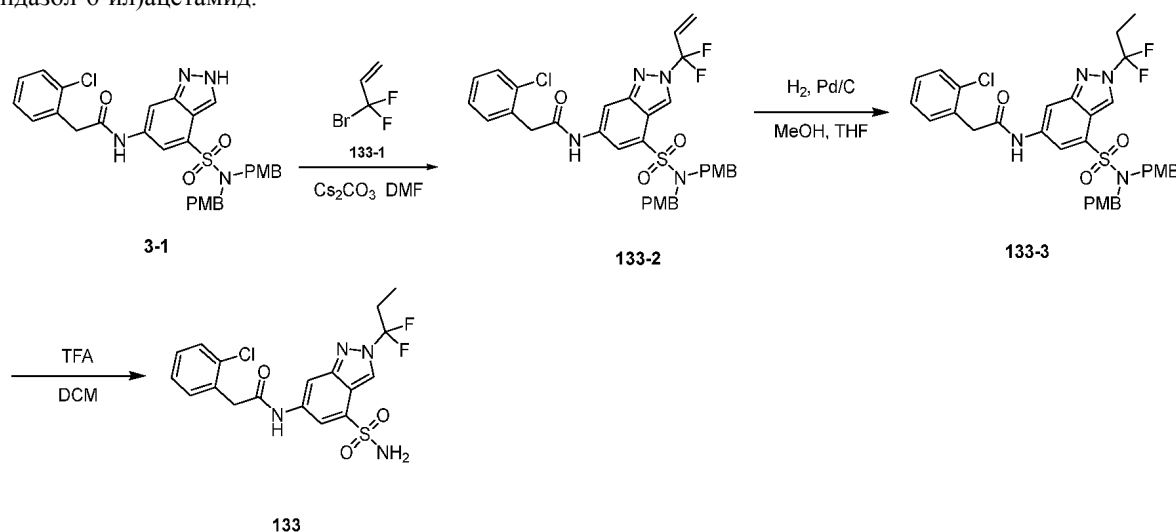
Промежуточное соединение 132-6 (216 мг, 444,82 мкмоль) добавляли к NH₃·H₂O (40 мл) и диоксану (80 мл). Реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После завершения реакции, как показала тонкослойная хроматография (ДХМ:MeOH=10:1, Rf=0,4, 254 нм), к реакционному раствору добавляли воду, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором, сушили и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали соединение 132 (8,2 мг, 3,9% выход, 95,559% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: NB190046-23-01, ИЭР(+) $m/z=474,00 [M+1]^+$.

ВЭЖХ: NB190046-23-01.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,98 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,89 (s, 1H), 7,66 (d, J=23,20 Гц, 4H), 7,43 (s, 2H), 7,43-7,33 (m, 4H), 4,87-4,66 (m, 6H), 3,87 (s, 2H).

Пример 133. Соединение № 133. 2-(2-Хлорфенил)-N-(2-(1,1-дифторпропил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 133-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(1,1-дифтораллил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 3-1 (500 мг, 0,8 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл), добавляли промежуточное соединение 133-1 (именовано) (188 мг, 1,2 ммоль) и карбонат цезия (520 мг, 1,6 ммоль), и реакционный раствор подвергали реакции при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду и проводили экстракцию этилацетатом, сушили и концентрировали, и неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 133-2 (120 мг, 21,6% выход) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 681,15$.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 133-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(1,1-дифторпропил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 133-2 (300 мг) растворяли в смешанном растворителе MeOH (15 мл)/ТГФ (3 мл), добавляли Pd/C (40 мг), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере H₂, фильтровали и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали 230 мг твердого вещества желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 683,20$.

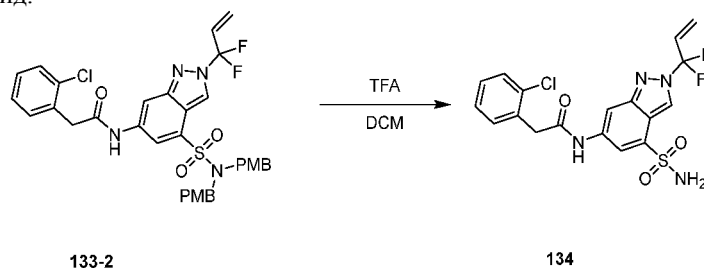
Стадия 3. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(1,1-дифторпропил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.

Промежуточное соединение 133-3 (150 мг) растворяли в ДХМ (2 мл), добавляли ТФУ (2 мл), и реакционный раствор подвергали реакции при 40°C в течение 4 ч и концентрировали, в результате чего получали 20 мг неочищенного продукта, который очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали 6,2 мг твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: $[2M+H]^+ = 885,10$.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 2H), 8,51 (d, J=10,4 Гц, 1H), 8,22 (s, 2H), 7,71 (d, J=1,5 Гц, 2H), 7,51-7,38 (m, 4H), 7,33-7,25 (m, 2H), 6,36-6,28 (m, 1H), 6,17 (t, J=4,3 Гц, 1H), 6,06-6,01 (m, 1H), 4,60 (t, J=7,0 Гц, 2H), 3,86 (s, 2H).

Пример 134. Соединение № 134. 2-(2-Хлорфенил)-N-(2-(1,1-дифтораллил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамид.



Стадия 1. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(1,1-дифтораллил)-4-сульфамоил-2Н-индазол-6-ил)ацетамида.

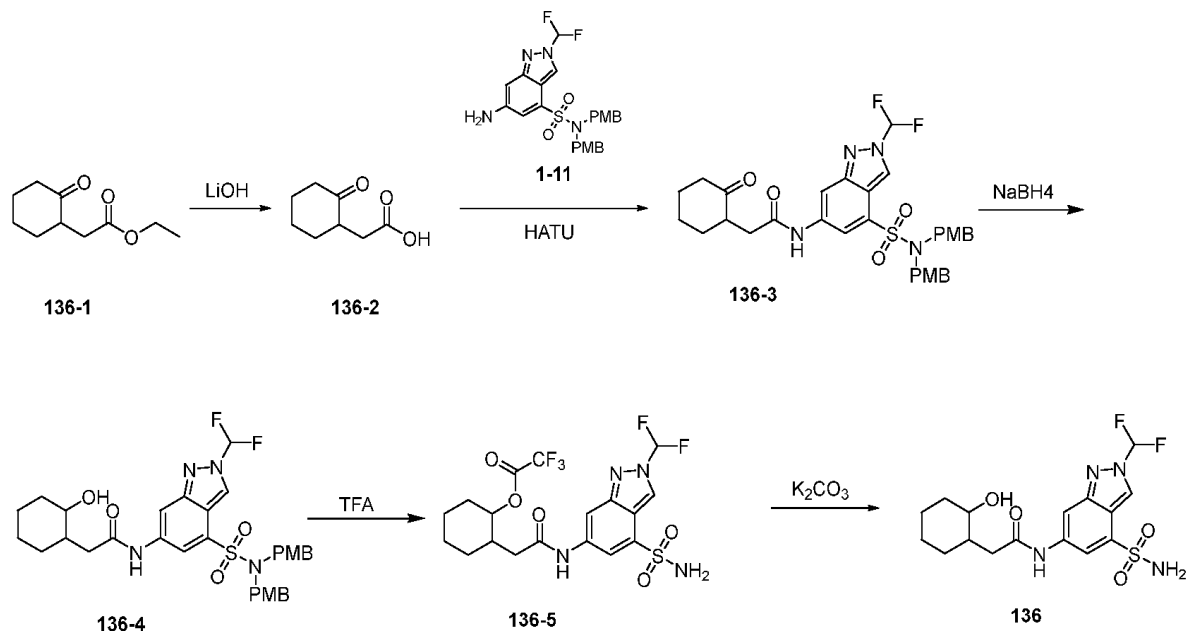
Промежуточное соединение 133-2 (60 мг, 0,088 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл), добавляли ТФУ (2 мл), и реакционный раствор подвергали реакции при 55°C в течение 3 ч и концентрировали, в результате чего получали 80 мг неочищенного продукта, который разделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с исполь-

зованием системы H₂O/CAN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 134 (12,5 мг, 99,44% чистота, 31,5% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: [M]⁺=441.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,49 (s, 2H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,33-7,26 (m, 2H), 5,22-5,04 (m, 3H), 3,86 (s, 2H).

Пример 136. Соединение № 136. N-(2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)-2-(2-гидроксициклогексил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 136-2 (2-(2-карбонилциклогексил)уксусной кислоты).

Промежуточное соединение 136-1 (этил 2-(2-карбонилциклогексил)ацетат) (500 мг, 2,71 ммоль) растворяли в ТГФ/H₂O (10/10 мл), добавляли LiOH (650 мг, 27,1 ммоль), реакционный раствор перемешивали при 60°C в течение 24 ч, концентрировали, и добавляли воду, pH доводили до примерно 5 с помощью 1 М соляной кислоты, реакционный раствор дважды подвергали экстракции посредством ДХМ, органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали, в результате чего получали промежуточное соединение 136-2 (420 мг, 90% выход, неочищенное) в форме жидкого масла желтого цвета.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 136-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-карбонилциклогексил)ацетамида).

Промежуточное соединение 136-2 (420 мг, 2,1 ммоль), промежуточное соединение 1-11 (200 мг, 0,2 ммоль), HATU (1,1 г, 3,1 ммоль) и DIEA (820 мг, 6,3 ммоль) растворяли в ДМФА (5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 7 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (30 мл) и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата (10 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 136-3 (110 мг, 42% выход) в форме масла желтого цвета.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 136-4 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксибензил)сульфамоил)-2-(дифторметил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-гидроксициклогексил)ацетамида).

Промежуточное соединение 136-3 (90 мг, 0,14 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл), и добавляли борогидрид натрия (10,4 мг, 0,28 ммоль) при 0°C в атмосфере N₂ и перемешивали в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду (5 мл) и дважды подвергали экстракции посредством этилацетата (2 мл), органические фазы объединяли, промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали промежуточное соединение 136-4 (110 мг, 100% выход) в форме масла желтого цвета.

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 136-5 (2-(2-((2-(дифторметил)-4-сульфамоил-2H-индазол-6-ил)амино)-2-карбонилэтил)циклогексил 2,2,2-трифторацетата).

Промежуточное соединение 136-4 (110 мг, 0,17 ммоль) растворяли в ДХМ (5 мл), затем добавляли ТФУ (5 мл), и реакционный раствор перемешивали при 55°C в течение 16 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали промежуточное соединение 136-5 (180 мг, неочищенное) в форме масла желтого цвета который

непосредственно применяли на следующей стадии без очистки.

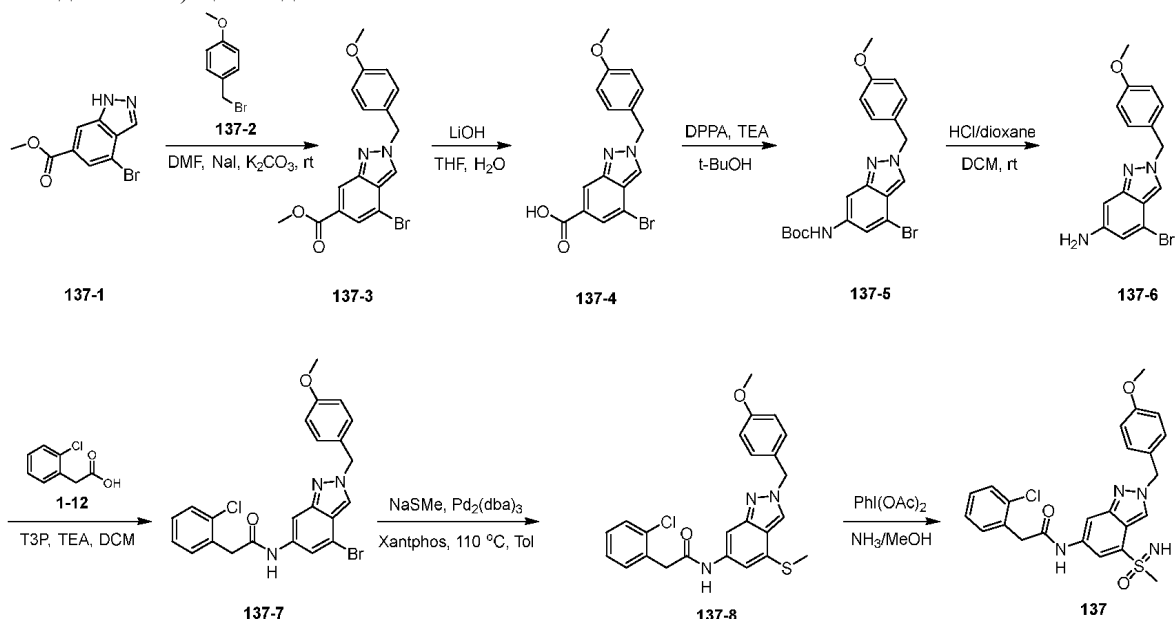
Стадия 5. Получение N-(2-(дифторметил)-4-сульфамойл-2H-индазол-6-ил)-2-(2-гидроксициклогексил)ацетамида.

Промежуточное соединение 136-5 (180 мг, 0,36 ммоль) растворяли в метаноле (5 мл), затем добавляли карбонат калия (100 мг, 0,72 ммоль), и смесь перемешивали при 40°C в течение 16 ч. После завершения реакции, как показала ЖХ-МС, реакционный раствор фильтровали и концентрировали, в результате чего получали неочищенный продукт, который затем отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием H₂O/CAN системы и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 136 (10,6 мг, 99,09% чистота, 18,3% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: [M+1]⁺=403.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,29 (d, J=6,7 Гц, 1H), 8,91 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,01 (s, 1H), 7,81 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,61 (s, 2H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,83 (dd, J=14,3, 3,8 Гц, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,83 (d, J=8,6 Гц, 1H), 1,68 (dd, J=27,9, 13,6 Гц, 3H), 1,54 (d, J=11,8 Гц, 1H), 1,25-1,07 (m, 3H), 1,02-0,93 (m, 1H).

Пример 137. Соединение 137. 2-(2-Хлорфенил)-N-(2-(4-метоксибензил)-4-(S-метилсульфонилимино)-2H-индазол-6-ил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 137-3 (метил-4-бром-2-(4-метоксибензил)-2H-индазол-6-карбоксилата).

Промежуточное соединение 137-1 (2,50 г) растворяли в ДМФА (30 мл), добавляли NaI (1,47 г), K₂CO₃ (2,03 г) и промежуточное соединение 137-2 (2,30 г), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:5), реакционный раствор разбавляли 50 мл воды и проводили экстракцию этилацетатом (50 мл×3), органические фазы объединяли, и растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя и отделяли с помощью колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ=1:10).

ЖХ-МС: [M+H]⁺=375.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 67-4 (4-бром-2-(4-метоксибензил)-2H-индазол-6-карбоновой кислоты).

LiOH (510,6 мг, 21,32 ммоль) растворяли в H₂O (4 мл) до получения раствора, который по каплям добавляли к раствору промежуточного соединения 137-3 (1,60 г) в ТГФ (12 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:2), pH доводили до 3 с помощью HCl (водн.) (12 М), систему подвергали экстракции ДХМ (30 мл×3), и органические фазы объединяли и концентрировали с помощью роторного испарителя.

ЖХ-МС: [M+H]⁺=361.

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 137-5 (трет-бутил-(4-бром-2-(4-метоксибензил)-2H-индазол-6-ил)карбамата).

Промежуточное соединение 137-4 (1,50 г, 4,15 ммоль) растворяли в трет-BuOH (15 мл), DPPA (1,71 г, 6,23 ммоль) и добавляли триэтиламин (840,5 мг, 8,31 ммоль), и после того как добавление было завершено, реакционный раствор нагревали до 80°C и перемешивали в течение ночи. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:2), реакцию останавливали, растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя и отделяли с помощью

колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ=1:3), в результате чего получали 700,0 мг твердого вещества бежевого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 432$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 9,45 (s, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,40 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,34-7,30 (m, 2H), 6,93 - 6,89 (m, 2H), 5,49 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 1,48 (s, 9H).

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 137-6 (4-бром-2-(4-метоксибензил)-2H-индазол-6-амина).

Промежуточное соединение 137-5 (670,0 мг, 1,55 ммоль) растворяли в ДХМ (7 мл), затем добавляли HCl/диоксан (3 мл, 12,0 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:2), растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя, pH доводили до 8 с помощью насыщенного $NaHCO_3$ (водн.), и систему разбавляли 50 мл воды и 50 мл дихлорметана, затем жидкость разделяли. Органическую фазу собирали и концентрировали с помощью роторного испарителя, в результате чего получали 200,0 мг твердого вещества бежевого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 332$.

Стадия 5. Получение промежуточного соединения 137-7 (N-(4-бром-2-(4-метоксибензил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 1-12 (170,0 мг, 511,74 мкмоль) растворяли в ДХМ (10 мл), добавляли промежуточное соединение 137-6 (131,0 мг, 767,61 мкмоль), ТЗР (244,2 мг, 767,61 мкмоль) и триэтиламин (103,6 мг, 1,02 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1), реакционный раствор разбавляли 50 мл воды и 50 мл дихлорметана, затем жидкость разделяли, и органическую фазу собирали, концентрировали с помощью роторного испарителя, и отделяли с помощью колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ=1:3), в результате чего получали 250 мг твердого вещества бежевого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 484$.

Стадия 6. Получение промежуточного соединения 137-8 (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-метоксибензил)-4-(метилтио)-2H-индазол-6-ил)ацетамида).

Промежуточное соединение 137-7 (200,0 мг, 412,56 мкмоль) растворяли в толуоле (20 мл), добавляли NaSMe (86,8 мг, 1,24 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (37,8 мг, 41,26 мкмоль), Xantphos (37,8 мг, 41,26 мкмоль) и K_2CO_3 (114,0 мг, 825,12 мкмоль), и смесь нагревали до 110°C и перемешивали в течение ночи в атмосфере азота. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:1), растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя и отделяли с помощью колоночной хроматографии (ЭА:ПЭ=1:2), в результате чего получали 190 мг твердого вещества бежевого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 452$.

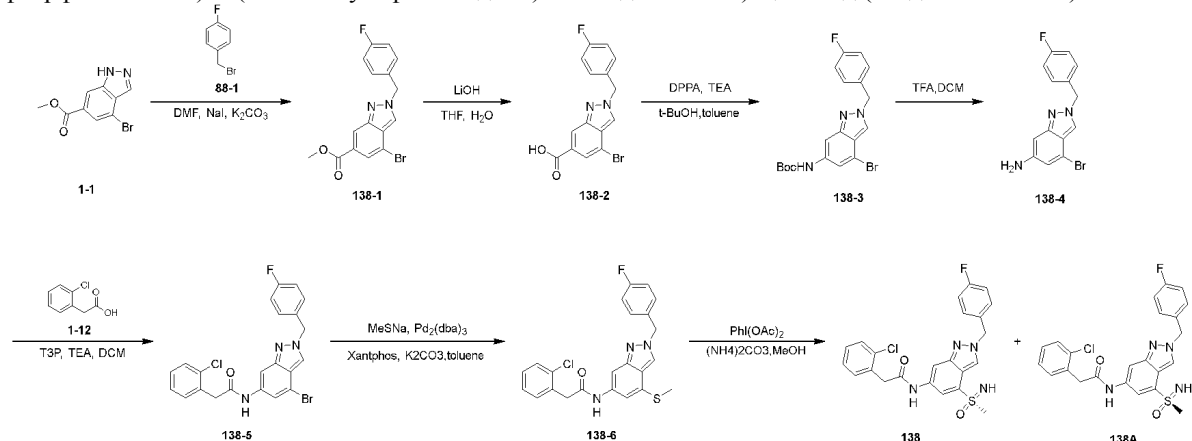
Стадия 7. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-метоксибензил)-4-(S-метилсульфонилимино)-2H-индазол-6-ил)ацетамида.

Промежуточное соединение 137-8 (160,0 мг, 354,0 мкмоль) растворяли в MeOH (1,8 мл) для получения 0,2 М раствора А, $PhI(OAc)_2$ (228,0 мг, 708,02 ммоль) растворяли в MeOH (1,8 мл) для получения 0,4 М раствора В, и $NH_3/MeOH$ (7 моль/л) (0,2 мл) разбавляли MeOH (3,3 мл) для получения 0,4 М раствора С. В колбу добавляли раствор А (1,8 мл), раствор В (1,8 мл) и раствор С (1,8 мл) при 0°C одновременно, и реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 15 мин. После того как исходный реакционный материал полностью прореагировал, как показала ТСХ (ЭА:ПЭ=1:2), растворитель концентрировали с помощью роторного испарителя и отделяли посредством препаративной жидкостной хроматографии с использованием муравьиной кислоты и системы ацетонитрил/вода, в результате чего получали 40 мг твердого вещества бежевого цвета.

ЖХ-МС: $[M+H]^+ = 483,00$.

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ (ppm) 10,56 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,77 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,48-7,42 (m, 2H), 7,38-7,34 (m, 2H), 7,33-7,28 (m, 2H), 6,93-6,89 (m, 2H), 5,58 (s, 2H), 4,41 (s, 1H), 3,88 (s, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,10 (s, 3H).

Пример 138. Соответствующее соединение № 138+138А. (S)-2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2Н-индазол-6-ил)ацетамид (соединение 138) и (R)-2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2Н-индазол-6-ил)ацетамид (соединение 138А).



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 138-1 (метил-4-бром-2-(4-фторфенилметил)-2Н-индазол-6-карбоксилата).

В реакционную колбу добавляли промежуточное соединение 1-1 (9,2 г, 44,06 ммоль), промежуточное соединение 88-1 (8,18 г, 43,29 ммоль), NaI (5,41 г, 44,06 ммоль), K₂CO₃ (7,48 г, 54,1 ммоль) и ДМФА (90 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции ЭА, и органическую фазу концентрировали и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 138-1 (5,5 г) в форме твердого вещества желтого цвета. Получение продукта было подтверждено ТСХ (ПЭ/ЭА=6/1).

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 138-2 (4-бром-2-(4-фторфенилметил)-2Н-индазол-6-карбоновой кислоты).

В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение 138-1 (4,4 г, 12,11 ммоль), LiOH·H₂O (2,54 г, 60,57 ммоль), ТГФ (40 мл) и H₂O (10 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, рН доводили до=5 с помощью водного раствора HCl и проводили экстракцию с помощью ЭА. Органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали промежуточное соединение 138-2 (4,1 г) в форме твердого вещества светло-желтого цвета.

ЖХ-МС: NB190044-31-02, ИЭР(+) m/z=351 [M+1].

Стадия 3. Получение промежуточного соединения 138-3 (трет-бутил-(4-бром-2-(4-фторфенилметил)-2Н-индазол-6-ил)карбамата).

Промежуточное соединение 138-2 (4,1 г, 11,74 ммоль) растворяли в трет-БуОН (40 мл) и к колбе с реакционной смесью добавляли толуол (80 мл), DPPA (4,8 г, 17,61 ммоль) и ТЭА (2,38 г, 23,48 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение ночи в атмосфере N₂ и вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции ЭА, органическую фазу концентрировали и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 138-3 (680 мг) в форме твердого вещества желтого цвета,

ЖХ-МС: NB190044-34-01, ИЭР(+) m/z=422 [M+1].

Стадия 4. Получение промежуточного соединения 138-4 (4-бром-2-(4-фторфенилметил)-2Н-индазол-6-амина).

Промежуточное соединение 138-3 (680 мг, 1,62 ммоль) растворяли в ДХМ (6 мл), к колбе с реакционной смесью добавляли ТФУ (3 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. рН доводили до примерно 8 с помощью водного раствора бикарбоната натрия, реакционный раствор подвергали экстракции ЭА, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали промежуточное соединение 138-4 (500 мг) в форме твердого вещества желтовато-коричневого цвета.

ЖХ-МС: ИЭР(+) m/z=320 [M+1].

Стадия 5. Получение промежуточного соединения 138-5 (N-(4-бром-2-(4-фторфенилметил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение 138-4 (240 мг, 0,75 ммоль), промежуточное соединение 1-12 (153 мг, 0,90 ммоль), ТЗР (716 мг, 1,12 ммоль), Et₃N (228 мг, 2,25 ммоль) и ДХМ (4 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции ДХМ, и органическую фазу концентрировали и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 138-5 (270 мг) в форме твердого вещества желтого цвета,

ЖХ-МС: NB190044-39-02, ИЭР(+) m/z=474 [M+1].

Стадия 6. Получение промежуточного соединения 138-6 (2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(метилтио)-2Н-индазол-6-ил)ацетамида).

В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение 138-5 (250 мг, 0,529 ммоль), в реакционную колбу добавляли MeSNa (44 мг, 0,635 ммоль), K₂CO₃ (146 мг, 1,06 ммоль) и толуол (4 мл), Pd₂(dba)₃ (48 мг, 0,0529 ммоль) и Xantphos (31 мг, 0,0529 ммоль), и реакционный раствор продували посредством N₂ в течение 3 мин. Колбу закрывали, реакционный раствор перемешивали при 110°C в течение ночи и вливали в воду, и полученный раствор подвергали экстракции ЭА.

Органическую фазу концентрировали и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 138-6 (150 мг) в форме твердого вещества желтого цвета,

ЖХ-МС: NB190044-42-02, ИЭР(+) m/z=440 [M+1].

Стадия 7. Получение (S)-2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2Н-индазол-6-ил)ацетамида (138) и (R)-2-(2-хлорфенил)-N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2Н-индазол-6-ил)ацетамида (138А).

Промежуточное соединение 138-6 (80 мг, 0,182 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл), последовательно добавляли в реакционную колбу (NH₄)₂CO₃ (52 мг, 0,546 ммоль) и PhI(OAc)₂ (117 мг, 0,364 ммоль) при 0°C, и реакционный раствор перемешивали при 0°C в течение 20 мин и затем перемешивали при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли водный раствор сульфита натрия для гашения реакции, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение 138 (8,6 мг) в форме твердого вещества белого цвета и соединение 138А (12,0 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

Данные NOE и описание.

Соединение 138.

ЖХ-МС: NB190044-49-01, ИЭР(+) m/z=471 [M+1].

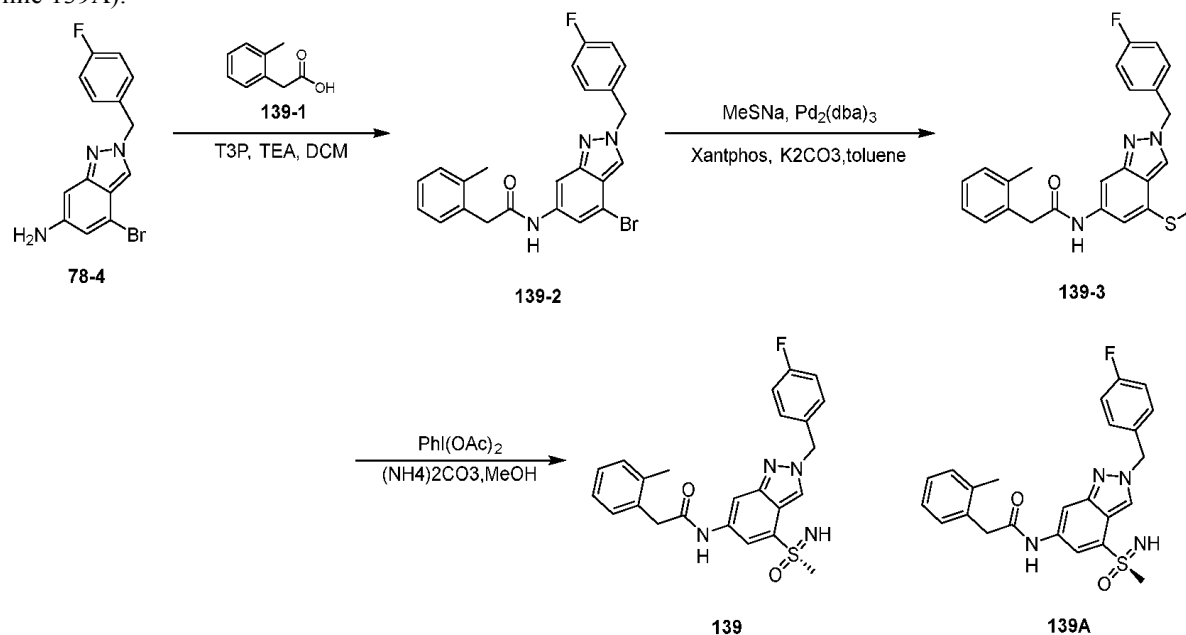
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,53 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,79 (s, 1H), 7,35 (s, 4H), 7,23 (s, 2H), 7,09 (t, J=8,4 Гц, 2H), 5,57 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,23 (s, 3H).

Соединение 138А.

ЖХ-МС: NB190044-49-02, ИЭР(+) m/z=471 [M+1].

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,51 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,33 (s, 4H), 7,21 (s, 2H), 7,07 (t, J=8,4 Гц, 2H), 5,55 (s, 2H), 3,77 (s, 2H), 3,20 (s, 3H).

Пример 139. Соответствующее соединение № 139+139А. Получение (S)-N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(о-фенилметил)ацетамида (соединение 139) и (R)-N-(2-(4-метилбензил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(о-фенилметил)ацетамида (соединение 139А).



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 139-2 (N-(4-бром-2-(4-фторфенилметил)-2Н-индазол-6-ил)-2-(о-бензил)ацетамида).

В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение 138-4 (120 мг, 0,375 ммоль), промежуточное соединение 139-1 (68 мг, 0,45 ммоль), T3P (358 мг, 0,56 ммоль), Et₃N (114 мг, 1,12 ммоль) и ДХМ (2 мл), и реакционный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции ДХМ, и органическую фазу концентрировали и пере-

мешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 139-2 (140 мг) в форме твердого вещества желтого цвета,

ЖХ-МС: NB190044-41-02, ИЭР(+) $m/z=454$ [M+1].

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 139-3 (N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(метилтио)-2H-индазол-6-ил)-2-(о-бензил)ацетамида).

В реакционный сосуд добавляли промежуточное соединение 139-2 (130 мг, 0,287 ммоль), MeSNa (101 мг, 1,44 ммоль), добавляли к колбе с реакционной смесью K_2CO_3 (79 мг, 0,575 ммоль) и толуол (4 мл), $Pd_2(dba)_3$ (26 мг, 0,0287 ммоль) и Xantphos (17 мг, 0,0287 ммоль), и реакционный раствор продували посредством N_2 в течение 3 мин. Колбу закрывали, реакционный раствор перемешивали при $110^\circ C$ в течение ночи и вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции ЭА, и органическую фазу концентрировали и перемешивали с помощью силикагеля и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 139-3 (80 мг) в форме твердого вещества желтого цвета. Получение продукта было подтверждено ТСХ (ПЭ/ЭА=3/1).

Стадия 3. Получение (S)-N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2H-индазол-6-ил)-2-(о-фенилметил)ацетамида и (R)-N-(2-(4-метилбензил)-4-(5'-метилсульфонимидоил)-2H-индазол-6-ил)-2-(о-фенилметил)ацетамида.

Промежуточное соединение 139-3 (70 мг, 0,167 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл), последовательно добавляли в реакционную колбу $(NH_4)_2CO_2$ (48 мг, 0,501 ммоль) и $PhI(OAc)_2$ (107 мг, 0,334 ммоль) при $0^\circ C$ и реакционный раствор перемешивали при $0^\circ C$ в течение 20 мин и затем перемешивали при комнатной температуре. К реакционному раствору добавляли водный раствор сульфита натрия для гашения реакции, проводили экстракцию с помощью ЭА, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния и очищали с помощью препаративной хроматографии, в результате чего получали соединение 139 (4,4 мг) в форме твердого вещества белого цвета и соединение 139A (2,8 мг) в форме твердого вещества белого цвета.

Соединение 139.

ЖХ-МС: NB190044-50-01, ИЭР(+) $m/z=451$ [M+1].

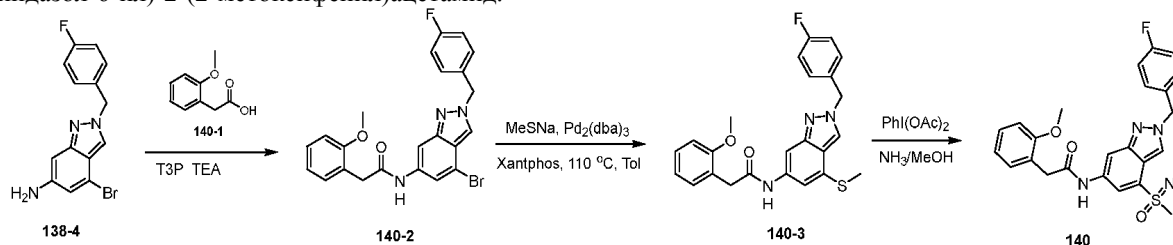
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,49 (s, 1H), 8,70 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,79 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,26-7,22 (m, 1H), 7,21-7,03 (m, 6H), 5,64 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,16 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Соединение 139A.

ЖХ-МС: NB190044-50-02, ИЭР(+) $m/z=451$ [M+1].

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (s, 1H), 8,71 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,81 (d, $J=1,6$ Гц, 1H), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,20-7,07 (m, 6H), 5,64 (s, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,21 (s, 3H), 2,28 (s, 3H).

Пример 140. Соединение № 140. N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 140-2 (N-(4-бром-2-(4-фторфенилметил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 138-4 (130 мг, 0,4 ммоль), промежуточное соединение 140-1 (100 мг, 0,6 ммоль), T3P (190 мг, 0,6 ммоль) и TЭА (120 мг, 1,2 ммоль) растворяли в ДХМ (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 140-2 (138 мг, 73,7% выход) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M]^+=468$.

Стадия 2. Получение промежуточного соединения 140-3 (N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(метилтио)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 140-2 (138 мг, 0,3 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл), добавляли тиометоксид натрия (63 мг, 0,9 ммоль), K_2CO_3 (83 мг, 0,6 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (27,4 мг, 0,02 ммоль) и Xantphos (17,4 мг, 0,03 ммоль) и подвергали реакции при $110^\circ C$ в течение ночи в атмосфере N_2 . После завершения реакции по данным ТСХ, к реакционному раствору добавляли воду, проводили экстракцию этилацетатом, концентрировали и очищали с помощью колоночной хроматографии, в результате чего получали промежуточное соединение 140-3 (100 мг, 82,6% выход) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: $[M+1]^+=436$.

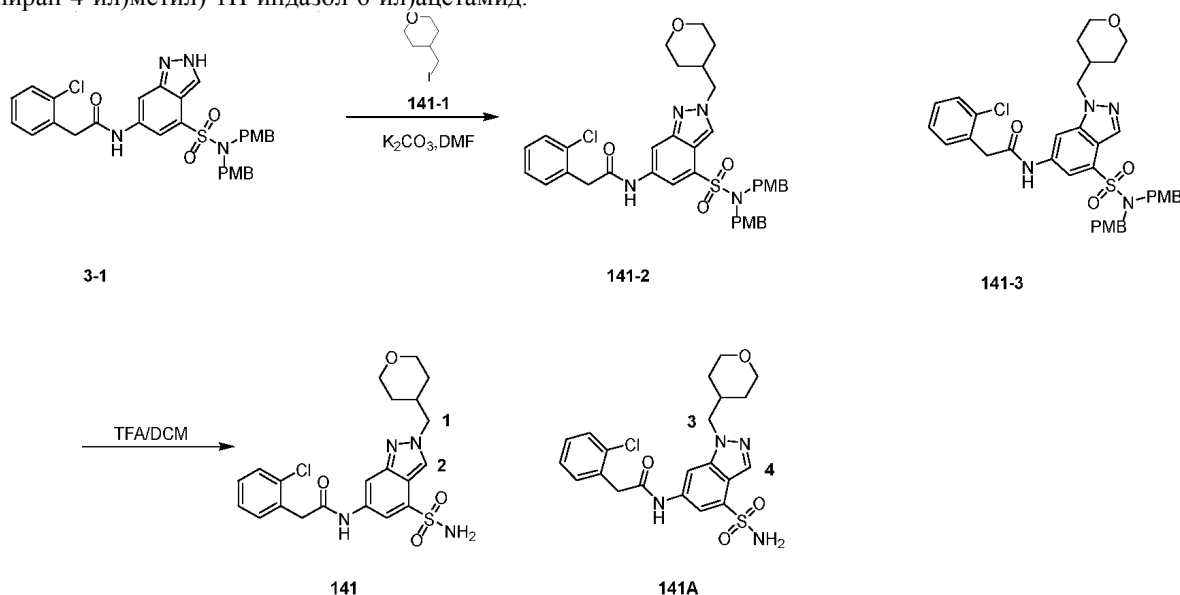
Стадия 3. Получение N-(2-(4-фторфенилметил)-4-(S-метилсульфонимидоил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-метоксифенил)ацетамида.

Промежуточное соединение 140-3 (100 мг, 0,23 ммоль) растворяли в метаноле (3 мл), добавляли карбонат аммония (66 мг, 0,69 ммоль) при 0°C, затем добавляли порциями иодбензолацетат (148 мг, 0,46 ммоль), и после того как добавление было завершено, реакционный раствор подвергали реакции при данной температуре в течение 20 мин и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После завершения реакции по данным ТСХ, реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/CAN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 140 (7,3 мг, 97,16% чистота, 10,6% выход) в форме твердого вещества белого цвета.

ЖХ-МС: [M+1]⁺=467.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO) δ 10,28 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,19 (s, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,32 (s, 2H), 7,08 (dd, J=20,8, 7,2 Гц, 4H), 6,90-6,75 (m, 2H), 5,54 (s, 2H), 4,29 (s, 1H), 3,64 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,99 (s, 3H).

Пример 141. Соединение № 141+141A. 2-(2-Хлорфенил)-N-(4-сульфамоил-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2H-индазол-6-ил)ацетамид и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамоил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-6-ил)ацетамид.



Стадия 1. Получение промежуточного соединения 141-2 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксифенил)сульфамоил)-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида) и промежуточного соединения 141-3 (N-(4-(N,N-бис(4-метоксифенил)сульфамоил)-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-6-ил)-2-(2-хлорфенил)ацетамида).

Промежуточное соединение 3-1 (600 мг, 0,992 ммоль) растворяли в ДМФА (4 мл), добавляли промежуточное соединение 141-1 (4-(иодметил)тетрагидро-2H-пиран) (336,2 мг, 1,49 ммоль) и K₂CO₃ (411 мг, 2,97 ммоль), и реакционный раствор перемешивали при 80°C в течение ночи и затем вливали в воду, полученный раствор подвергали экстракции этилацетатом, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали смесь промежуточного соединения 141-2 и промежуточного соединения 141-3 (710 мг, неочищенное) в форме масла желтого цвета.

ЖХ-МС: NB190114-58-02, ИЭР(+) m/z=703 [M+1].

Стадия 2. Получение 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамоил-2-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-2H-индазол-6-ил)ацетамида и 2-(2-хлорфенил)-N-(4-сульфамоил-1-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-6-ил)ацетамида.

Смесь промежуточного соединения 141-2 и промежуточного соединения 141-3 (710 мг, 1,01 ммоль) растворяли в ДХМ (3 мл), ТФУ (6 мл) добавляли в колбу с реакционной смесью, и реакционный раствор перемешивали при 30°C в течение 3 ч. pH доводили до примерно 8, реакционный раствор подвергали экстракции ДХМ, и органическую фазу концентрировали до сухого состояния, в результате чего получали неочищенный продукт, который отделяли с помощью преп.-ВЭЖХ с использованием системы H₂O/ACN и лиофилизировали, в результате чего получали соединение 141 (78,7 мг, 98,419% чистота) в форме твердого вещества светло-желтого цвета и соединение 141A (151,6 мг, 98,780% чистота) в форме твердого вещества белого цвета.

NOE данные и описание.

NOE показал наличие корреляционного сигнала между водородом № 1 (δ=4,32) и водородом № 2 (δ=7,70), это подтверждало получение соединения 141.

NOE показал отсутствие корреляционного сигнала между водородом № 3 (δ=4,25) и водородом № 4

($\delta=7,69$), это подтверждало получение соединения 141А.

Соединение 141.

ЖХ-МС: NB190114-62-01, ИЭР(+) $m/z=463$ [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,50 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,70 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,48 (s, 2H), 7,46-7,41 (m, 2H), 7,34-7,27 (m, 2H), 4,32 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,80 (dd, J=11,2, 2,4 Гц, 2H), 3,28-3,17 (m, 2H), 2,27-2,12 (m, 1H), 1,41-1,23 (m, 4H).

Соединение 141А.

ЖХ-МС: NB190114-62-02, ИЭР (+) $m/Z=463$ [M+1].

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО) δ 10,70 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,69 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,57 (s, 2H), 7,47-7,40 (m, 2H), 7,35-7,27 (m, 2H), 4,25 (d, J=7,2 Гц, 2H), 3,89 (s, 2H), 3,81-3,72 (m, 2H), 3,24-3,13 (m, 2H), 2,16-2,07 (m, 1H), 1,39-1,17 (m, 4H).

Биологические эксперименты.

Пример А. Оценка биологической активности *in vitro*.

Антагонистическое свойство соединений, раскрытых в настоящем документе, определяли с помощью способа FLIPR (флуоресцентного сканера планшетов для визуализации), где указанные соединения являются ингибиторами внутриклеточного повышения кальция, индуцированного активацией hP2X4 (человеческий пуринергический P2X рецептор подтипа 4, номер доступа NM001256796.2), экспрессируемого в клетках НЕК293 (линия клеток почечного эпителия человека, ATCC). Клетки НЕК293, стабильно экспрессирующие hP2X4, культивировали в среде с высоким содержанием глюкозы DMEM, содержащей 10% FBS (фетальная бычья сыворотка, Biosera, FB-1058/500), 1% пенициллин-стрептомицин (Gibco, 15140-122) и 1 мг/мл G418 (САВЮСНЕ, 345810) в клеточном инкубаторе (37°C, 5% влажности). Клетки в количестве 400000 клеток/мл высевали в 384-луночный планшет (10000 клеток на лунку) за 18-24 ч до эксперимента FLIPR, а затем инкубировали в течение ночи в клеточном инкубаторе. В день эксперимента среду отбрасывали и клетки промывали в буфере FLIPR (0,3 мл пробенецида (Thermo, P36400), 0,6 мл 1 М HEPES (Invitrogen, 15630080) и 29,1 мл HBSS (Invitrogen, 14065056) на 30 мл буфера). В каждую лунку добавляли 20 мкл 0,5× кальций-6 флуоресцентного красителя (Molecular Devices, R8190) и затем клетки подвергали инкубации с загрузкой красителем при 37°C в течение 1,5 ч. В каждую лунку добавляли 10 мкл соответствующего исследуемого соединения (растворенного в ДМСО в концентрации 10 мМ и серийно разбавленного буфером) или носителя, и полученную смесь уравнивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем планшет с клетками помещали в FLIPR для определения базовой флуоресценции (возбуждение при 485 нм и эмиссия при 525-535 нм). Затем добавляли агонист (BZ-АТР (Sigma, В6396) при конечной концентрации 2,5 мкМ) или носитель (сверхчистая вода) в количестве 10 мкл на лунку, измеряли значения флуоресценции в течение 2 мин с интервалами в 1 с и, наконец, анализировали выходные значения флуоресценции. Значения IC_{50} , полученные вышеуказанным способом, приведены в табл. 1.

Таблица 1

Значения IC_{50} для соединений из примеров 1-56 в отношении рецептора P2X4

Соединение	IC_{50} в отн. P2X4 (нМ)	Соединение	IC_{50} в отн. P2X4 (нМ)
Соединение 1	29,1	Соединение 2	5,4
Соединение 3-А	4,9	Соединение 3-В	6,3
Соединение 4-А	А	Соединение 4-В	А
Соединение 5-А	5,24	Соединение 5-В	2,2
Соединение 6-А	1,16	Соединение 6-В	В
Соединение 7-А	4,8	Соединение 7-В	2,33
Соединение 8-А	13,85	Соединение 8-В	0,38
Соединение 9	А	Соединение 10	В

Соединение 11	A	Соединение 12-A	31
Соединение 12-B	21,8	Соединение 13	B
Соединение 14-A	A	Соединение 14-B	A
Соединение 15-A	119,4	Соединение 15-B	B
Соединение 16-A	B	Соединение 16-B	A
Соединение 17	B	Соединение 18	B
Соединение 19	B	Соединение 20	B
Соединение 21	B	Соединение 22	B
Соединение 23	B	Соединение 24-A	1,6
Соединение 24-B	A	Соединение 25	B
Соединение 26-A	6,1	Соединение 26-B	D
Соединение 27-A	D	Соединение 27-B	C
Соединение 28	B	Соединение 29	B
Соединение 30	B	Соединение 31-A	A
Соединение 31-B	A	Соединение 32-A	A
Соединение 32-B	B	Соединение 33	A
Соединение 34	B	Соединение 35-A	B
Соединение 35-B	B	Соединение 36-A	B
Соединение 36-B	B	Соединение 37-A	B
Соединение 37-B	B	Соединение 38	B
Соединение 39	B	Соединение 40-A	B
Соединение 40-B	A	Соединение 41	B
Соединение 42-A	B	Соединение 42-B	D
Соединение 43	B	Соединение 44	36,8
Соединение 45	B	Соединение 46	B
Соединение 47	16,99	Соединение 48-A	D
Соединение 48-B	D	Соединение 49	89,53
Соединение 50	C	Соединение 51	934
Соединение 52	D	Соединение 53	D
Соединение 54	D	Соединение 55	B
Соединение 56	B	Соединение 108	C
Соединение 58	D	Соединение 110	C
Соединение 59	D	Соединение 110A	D
Соединение 75	D	Соединение 113	D
Соединение 82	A	Соединение 115	D
Соединение 83	A	Соединение 116	D
Соединение 85	A	Соединение 118	D
Соединение 86	A	Соединение 118A	D
Соединение 87	A	Соединение 120	C
Соединение 88	A	Соединение 120A	C
Соединение 88A	A	Соединение 130	D
Соединение 89	A	Соединение 131	B
Соединение 89A	A	Соединение 132	D
Соединение 90	A	Соединение 133	B
Соединение 90A	A	Соединение 134	B

Соединение 91	A	Соединение 135	C
Соединение 91A	A	Соединение 136	D
Соединение 92	A	Соединение 137	D
Соединение 92A	A	Соединение 138	D
Соединение 93	A	Соединение 138A	D
Соединение 94	A	Соединение 139	D
Соединение 95	A	Соединение 139A	D
Соединение 95A	A	Соединение 140	D
Соединение 101	B	Соединение 141	C
Соединение 101A	B	Соединение 141A	C
Соединение 25A	B		

A: $IC_{50} \leq 10$ нМ.

B: $10 < IC_{50} \leq 50$ нМ.

C: $50 < IC_{50} \leq 200$ нМ.

D: $200 < IC_{50} \leq 5000$ нМ.

Как видно из данных в табл. 1, соединения, раскрытые в настоящем документе, обладают хорошей ингибирующей активностью Р2Х4. Предпочтительными являются соединения с $IC_{50} < 500$ нМ, и более предпочтительными являются соединения с $IC_{50} < 100$ нМ.

Пример В. Исследование активности в моделях кашля только с лимонной кислотой.

Самцов морских свинок Dunkin Hartley (300-350 г) помещали в ящик для распыления животных, а затем дверь ящика для распыления закрывали и включали ультразвуковой распылитель (Guangdong Yuehua). Газ 17,5% лимонной кислоты вводили в блок распыления с максимальной скоростью распыления (примерно 2 мл/мин) в течение 20 с, и с момента начала распыления непрерывно наблюдали кашель животных в течение 10 мин. В течение 10-минутного наблюдения кашель животных нужно было подсчитывать вручную, и количество покашливаний оценивали в соответствии со связанными с кашлем действиями морских свинок, такими как подергивание брюшины, раскрытие рта и резкий наклон головы вниз.

Регистрировали количество покашливаний в течение первых 5 и 10 мин, а также латентность кашля морских свинок, а именно время от начала индукции лимонной кислотой до появления 1-го покашливания.

Скорость подавления кашля по сравнению с носителем представляет собой процент снижения количества покашливаний в группе введения по сравнению с группой носителя при стимуляции лимонной кислотой

(Степень подавления покашливания в сравнении с носителем =

$$\frac{\text{Количество покашливаний в группе носителя} - \text{количество покашливаний в каждой группе введения}}{\text{Количество покашливаний в группе носителя}} \times 100\%)$$

Скорость подавления кашля по сравнению с исходным уровнем представляет собой процент снижения количества покашливаний в группе введения до и после введения

(Степень подавления покашливания по сравнению с носителем =

$$\frac{\text{Количество покашливаний перед введением} - \text{количество покашливаний после введения}}{\text{Количество покашливаний перед введением}} \times 100\%)$$

Таблица 2

Количество покашливаний и скорость подавления, полученные in vivo для некоторых соединений

	Группа носителя		Декстрометорфан (60 мг/кг)		Соединение 1 (20 мг/кг)		Соединение 1 (60 мг/кг)	
	Перед введением	После введения	Перед введением	После введения	Перед введением	После введения	Перед введением	После введения
Среднее количество покашливаний	18,5	19,25	18,57	12,71	18,57	15,29	18,50	10,25
Скорость подавления кашля по сравнению с носителем (%)	/		33,95		20,59		46,75	
Скорость подавления кашля по сравнению с исходным уровнем (%)	/		31,54		17,69		44,59	
Латентный период (ы) кашля	83,63	63,13	73,43	154,29	94,29	214,29	84,88	221,75

Вышеуказанный эксперимент проводили с использованием соединения 1, и приведенные в табл. 2 результаты показывают, что по сравнению с группой, обработанной не обладающим активностью носителем, или группой, обработанной лекарственным средством до введения, соединение 1 в дозах 20 и 60 мг/кг может уменьшать количество покашливаний и продлевать латентность кашля дозозависимым образом, а группа в дозе 60 мг/кг обладает значительным эффектом улучшения и не имеет существенной разницы в эффекте лекарственного средства по сравнению с положительным контрольным соединением - декстрометорфаном - в той же дозе, что указывает на то, что соединение 1 обладает эффектами уменьшения ко-

личества покашливаний и улучшения латентности кашля и сопоставимо с положительным соединением.

Пример С. Анализ цитотоксичности *in vitro*.

Анализ цитотоксичности *in vitro* соединений, раскрытых в настоящем документе, проводили на клетках HepG2 с использованием способа ССК-8. Клетки HepG2 (Beina Bio) в фазе логарифмического роста собирали, концентрацию клеточной суспензии корректировали, а затем клетки высевали на 96-луночный планшет для культивирования клеток в количестве 50000 клеток на лунку. Затем клетки инкубировали в течение ночи в инкубаторе клеток (влажность 5%, 37°C), и после достижения 80-90% конфлюэнтности клеток, тестируемые соединения или носитель (ДМСО) при различных градиентах концентрации добавляли после смены среды. Полученную смесь инкубировали в клеточном инкубаторе (влажность 5%, 37°C) в течение 48 ч. После обработки среду из планшета удаляли. Планшет дважды промывали PBS, добавляли рабочий раствор ССК-8 (Beuotime) в количестве 100 мкл на лунку и затем инкубировали при 37°C в течение 1,5 ч не на свету. Поглощение в виде ОП_{450нм} измеряли для каждой лунки с помощью считывателя микропланшетов, анализировали и рассчитывали значение СС₅₀ для каждого соединения. Значения СС₅₀, полученные вышеуказанным способом, приведены в табл. 3.

Таблица 3

Значения СС₅₀, полученные для некоторых соединений

Соединение	СС ₅₀ для HepG2 (мкМ)	Соединение	СС ₅₀ для HepG2 (мкМ)
Соединение 1	>200	Соединение 2	>200
Соединение 5-А	>200	Соединение 5-В	>200
Соединение 6	>200	Соединение 7-В	150,18
Соединение 8-А	>200	Соединение 8-В	>200
Соединение 12-А	>200	Соединение 24-В	>200
Соединение 26-А	>200	Соединение 35-А	>200
Соединение 35-В	>200	Соединение 47	>200
Соединение 88	>200	Соединение 91	>200
Соединение 91А	>200	Соединение 133	>100

Как видно из данных в табл. 3, большинство соединений, раскрытых в настоящем документе, демонстрируют относительно хорошую безопасность, а диапазоны СС₅₀ составляют более 30 мкМ, что удовлетворяет требованию цитотоксичности *in vitro* общих соединений. Предпочтительными являются соединения с СС₅₀>30 мкМ, и более предпочтительными являются соединения с СС₅₀>100 мкМ.

Пример D. Испытание метаболической стабильности *in vitro*.

Метаболическую стабильность *in vitro* соединений, описанных в настоящем документе, определяли путем инкубации различных видов микросом печени. Соответствующее количество тестируемого соединения добавляли в реакционную систему микросом печени (1 мг/мл белка микросомы печени, 25 Ед/мл глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, 1 мМ НАДФ, 6 мМ D-глюкозы-6-фосфата и 5 мМ MgCl₂), а затем смесь инкубировали на водяной бане с подогревом при 37°C для начала реакции. В каждую временную точку вносили 100 мкл реакционной системы в центрифужную пробирку, содержащую 400 мкл внутреннего стандартного рабочего раствора (содержащего 200 нг/мл раствора дексаметазона, диклофенака, толбутамида и лабеталола в ацетонитриле), предварительно охлажденного при 0°C для прекращения реакции, и смесь затем центрифугировали при 10000 g в течение 10 мин при 4°C.

Надосадочную жидкость собирали для анализа ЖХ-МС с целью получения значений *in vitro* метаболического периода полувыведения исследуемых соединений в микросомах печени различных видов.

Значения T_{1/2}, полученные вышеуказанным способом, приведены в табл. 4.

Таблица 4

Значения T_{1/2}, полученные для некоторых соединений

Соединение	T _{1/2} в микросоме печени человека Мин	T _{1/2} в микросоме печени крыс мин	T _{1/2} в микросоме печени морской свинки мин
Соединение 1	692,79	362,05	154,5
Соединение 2	154,05	48,52	212,58
Соединение 3-А	6341,77		
Соединение 3-В	154,75		
Соединение 4-В	73,59	/	/

046635

Соединение 5-А	357,89	142,01	5,87
Соединение 5-В	65,64	/	/
Соединение 6	36,79	/	/
Соединение 7-А	59,27	/	/
Соединение 7-В	32,48	/	/
Соединение 8-А	35,04	/	/
Соединение 8-В	26,93	/	/
Соединение 10	24,46		
Соединение 12-А	-	/	/
Соединение 12-В	18,06	/	/
Соединение 14-В	96,58	/	/
Соединение 24-А	64,85		
Соединение 24-В	110,56	46,06	144,45
Соединение 26-А	125,38	/	/
Соединение 31-А	44,89	/	/
Соединение 35-А	372,69	/	/
Соединение 35-В	279,88	/	/
Соединение 36-А	86,33	/	/
Соединение 36-В	57,70	/	/
Соединение 37-А	79,25	/	/
Соединение 44	305,09	91,67	71,81
Соединение 47	784,52	/	/
Соединение 53	227,67	45,20	9,26
Соединение 88	512,69	124,09	120
Соединение 91	193,85	110,48	48,57
Соединение 91А	100,96	125,14	85,45
Соединение 101	111,34	/	/

Соединение 101A	71,15	/	/
Соединение 110	430,96	68,86	/
Соединение 110A	52,9	20,09	/
Соединение 120	63,4	13,56	/
Соединение 120A	22,24	8,23	/
Соединение 133	1501,57	135,84	/
Соединение 134	824,67	193,37	/
Соединение 141	64,32	13,56	

Примечание.

"-" Указывает по существу на отсутствие метаболизма;

"/" указывает, что значение не определяли.

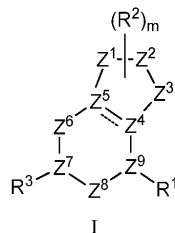
Как видно из данных, приведенных в табл. 4, раскрытые в настоящем документе соединения имеют относительно хорошую метаболическую стабильность у человека, крысы и морской свинки.

Предпочтительными являются соединения с $T_{1/2} > 30$ мин в микросоме печени человека, а более предпочтительными являются соединения с $T_{1/2} > 90$ мин в микросоме печени человека.

Несмотря на то что примеры настоящего раскрытия проиллюстрированы и описаны выше, следует понимать, что приведенные выше примеры являются иллюстративными и не должны толковаться как ограничивающие изобретение, и что специалисты в данной области техники могут вносить изменения, модификации, замены и изменения в приведенные выше примеры в рамках объема настоящего раскрытия.

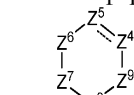
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой I

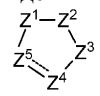


I

или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его изотопное соединение,



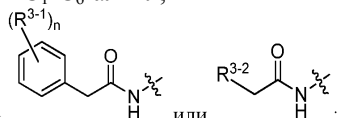
где представляет собой бензольное кольцо;



представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";

R^1 представляет собой , или ;

R^{1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил;



R^3 представляет собой

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^{3-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-2} , или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} , R^{3-2-2} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

m равен 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой оксо, галоген, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-4} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-5} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-7} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} , R^{2-1-6} , R^{2-1-7} и R^{2-1-8} независимо представляют собой оксо, гидроксил, amino, карбоксил, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-3} и R^{2-6} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ или C_1 - C_6 -алкокси;

R^{2-4-1} и R^{2-4-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-7} независимо представляет собой галоген;

R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

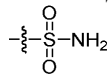
2. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его изотопное соединение по п. 1, характеризующееся тем, что



представляет собой бензольное кольцо; и/или

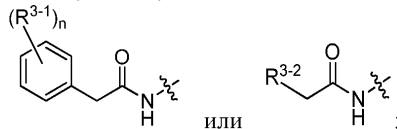


представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S"; и/или



R^1 представляет собой ; и/или

R^{1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил; и/или



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген или гидроксил; и/или

R^2 представляет собой галоген, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома,

выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻⁶, фенил, замещенный одним или более R²⁻⁴ или -(C=O)-R²⁻²;

R²⁻¹ независимо представляет собой гидроксил, галоген, C₃-C₆-циклоалкил, C₃-C₆-циклоалкил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁸, "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻¹, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁶, -OR²⁻¹⁻², -N(R²⁻¹⁻³)(R²⁻¹⁻⁴) или -S(=O)₂-R²⁻¹⁻⁵;

R²⁻¹⁻¹, R²⁻¹⁻⁶ и R²⁻¹⁻⁸ независимо представляют собой гидроксил, amino, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном, -OR²⁻¹⁻¹⁻¹ или -N(R²⁻¹⁻¹⁻²)(R²⁻¹⁻¹⁻³);

R²⁻¹⁻¹⁻¹, R²⁻¹⁻¹⁻² и R²⁻¹⁻¹⁻³ независимо представляют собой C₁-C₆-алкил;

R²⁻¹⁻² независимо представляет собой C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻³ и R²⁻¹⁻⁴ независимо представляют собой водород, C₁-C₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻¹⁻⁵ независимо представляет собой C₁₋₆-алкил или C₃-C₆-циклоалкил;

R²⁻³ и R²⁻⁶ независимо представляют собой C₁-C₆-алкил;

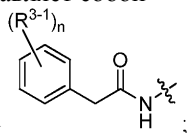
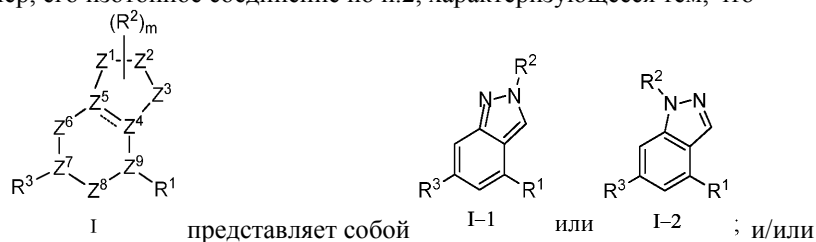
R²⁻⁴ независимо представляет собой галоген;

R²⁻⁷ независимо представляет собой галоген;

R²⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил, C₃-C₆-циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R²⁻²⁻¹;

R²⁻²⁻¹ независимо представляет собой галоген.

3. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его изотопное соединение по п.2, характеризующееся тем, что



R³ представляет собой

n равен 1;

R³⁻¹ представляет собой галоген; и/или

m равен 0 или 1; и/или

R² представляет собой C₁-C₁₀-алкил, C₁-C₁₀-алкил, замещенный одним R²⁻¹ или C₃-C₆-циклоалкил;

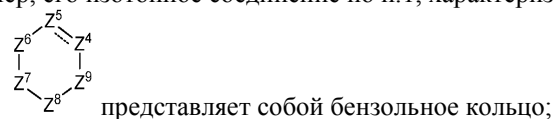
R²⁻¹ независимо представляет собой галоген, C₃-C₆-циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R²⁻¹⁻¹, "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R²⁻¹⁻⁶ или -OR²⁻¹⁻²;

R²⁻¹⁻¹ и R²⁻¹⁻⁶ независимо представляют собой amino, галоген, -CN, C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил, замещенный одним или более галогеном или -OR²⁻¹⁻¹⁻¹;

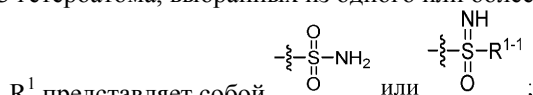
R²⁻¹⁻¹⁻¹ независимо представляет собой C₁-C₆-алкил;

R²⁻¹⁻² представляет собой C₁-C₆-алкил.

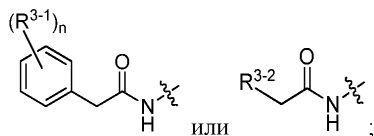
4. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его изотопное соединение по п.1, характеризующееся тем, что



Z¹-Z² представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R¹⁻¹ представляет собой C₁-C₆-алкил;



R^3 представляет собой

n равен 0, 1, 2 или 3;

R^{3-1} независимо представляет собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-2} , или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} , R^{3-2-2} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген, гидроксил, C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_1 - C_6 -алкокси или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой оксо, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-4} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-5} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-7} , фенил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} , R^{2-1-6} , R^{2-1-7} и R^{2-1-8} независимо представляют собой оксо, гидроксил, amino, карбоксил, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-3} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-4} и R^{2-5} независимо представляют собой галоген, гидроксил, $-N(R^{2-4-1})(R^{2-4-2})$ или C_1 - C_6 -алкокси;

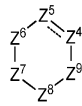
R^{2-4-1} и R^{2-4-2} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген.

5. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его изотопное соединение по п.1, характеризующееся тем, что соединение, представленное формулой I, представляет собой соединение, представленное схемой 1, схемой 2, схемой 3, схемой 4, схемой 5 или схемой 6, где

согласно схеме 1

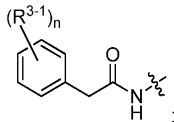


представляет собой бензольное кольцо;



представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";

R^1 представляет собой ;



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, галоген, $-OR^{2-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

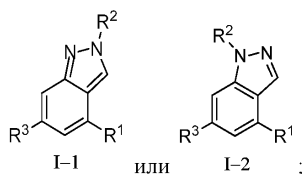
R^{2-3} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой галоген;

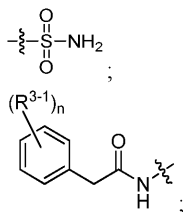
R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген;

согласно схеме 2



R^1 представляет собой



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним R^{2-1} , или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1} независимо представляет собой галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} или $-OR^{2-1-2}$;

R^{2-1-1} представляет собой галоген;

R^{2-1-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

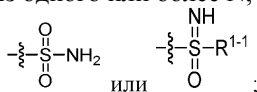
согласно схеме 3



представляет собой бензольное кольцо;

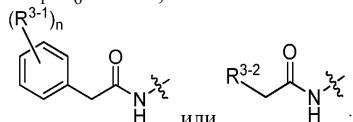


представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";



R^1 представляет собой

R^{1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил;



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный

одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген или гидроксил;

m равен 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой галоген, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой гидроксил, amino, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$;

$R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-3} и R^{2-6} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

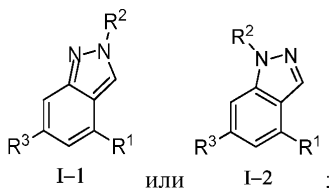
R^{2-4} независимо представляет собой галоген;

R^{2-7} независимо представляет собой галоген;

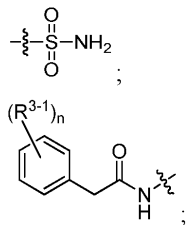
R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген;

согласно схеме 4



R^1 представляет собой



R^3 представляет собой

n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним R^{2-1} или C_3 - C_6 -циклоалкил;

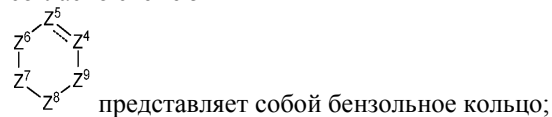
R^{2-1} независимо представляет собой галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} или $-OR^{2-1-2}$;

R^{2-1-1} независимо представляет собой amino, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном или $-OR^{2-1-1-1}$;

$R^{2-1-1-1}$ независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

согласно схеме 5



представляет собой бензолное кольцо;



представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" или "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S";

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$ или $\begin{array}{c} \text{NH} \\ \parallel \\ \text{---S---R}^{1-1} \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$;

R^1 представляет собой
 R^{1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил;

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$ или $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}^{3-2} \text{---CH}_2 \text{---} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$;

R^3 представляет собой
 n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_3 - C_6 -циклоалкил или C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси;

R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} или "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} ;

R^{3-2-1} и R^{3-2-3} независимо представляют собой галоген или гидроксил;
 m равен 0, 1 или 2;

R^2 представляет собой галоген, циано, C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , "5-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , фенил, замещенный одним или более R^{2-4} или $-(C=O)-R^{2-2}$;

R^{2-1} независимо представляет собой гидроксил, галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , $-OR^{2-1-2}$, $-N(R^{2-1-3})(R^{2-1-4})$ или $-S(=O)_2-R^{2-1-5}$;

R^{2-1-1} , R^{2-1-6} и R^{2-1-8} независимо представляют собой гидроксил, amino, галоген, $-CN$, C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, $-OR^{2-1-1-1}$ или $-N(R^{2-1-1-2})(R^{2-1-1-3})$; $R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой водород, C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил или C_3 - C_6 -циклоалкил;

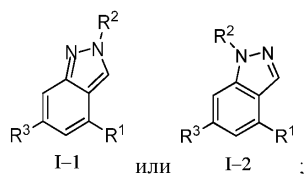
R^{2-3} и R^{2-6} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил;

R^{2-4} независимо представляет собой галоген;

R^{2-7} независимо представляет собой галоген;

R^{2-2} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил или фенил, замещенный одним или более R^{2-2-1} ;

R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген;
 согласно схеме б



$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---S---NH}_2 \\ \parallel \\ \text{O} \end{array}$;

R^1 представляет собой

$\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{---N---} \\ \parallel \\ \text{H} \end{array}$;

R^3 представляет собой
 n равен 1;

R^{3-1} представляет собой галоген;

m равен 0 или 1;

R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним R^{2-1} , или C_3 - C_6 -циклоалкил;

R^{2-1} независимо представляет собой галоген, C_3 - C_6 -циклоалкил, фенил, замещенный одним или более R^{2-1-1} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , или $-OR^{2-1-2}$;


R^{2-1-1} и R^{2-1-6} независимо представляют собой amino, галоген, -CN, C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном или $-OR^{2-1-1-1}$;

$R^{2-1-1-1}$ независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил;


R^{2-1-2} представляет собой C_1-C_6 -алкил.

6. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его изотопное соединение в соответствии с по меньшей мере одним из пп.1-5, характеризующееся тем, что,



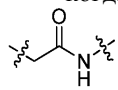
когда  представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N"; и/или,



когда  представляет собой "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из N"; и/или,

когда R^{1-1} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,

когда n равен 1 или 2, R^{3-1} независимо находится в орто-, мета- или параположении по отношению к



; и/или,

когда R^{3-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,

когда R^{3-1} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,

когда R^{3-1} представляет собой C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкокси представляет собой C_1-C_4 -алкокси; и/или,

когда R^{3-1} представляет собой C_1-C_6 -алкокси, замещенный C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -алкокси представляет собой C_1-C_4 -алкокси; и/или,

когда R^{3-2} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,

когда R^{3-2-3} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,

когда R^{3-2} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из N"; и/или,

когда R^2 представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,

когда R^2 представляет собой C_1-C_{10} -алкил, C_1-C_{10} -алкил представляет собой C_1-C_6 -алкил; и/или,

когда R^2 представляет собой C_1-C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_1-C_{10} -алкил представляет собой C_1-C_6 -алкил; и/или,

когда R^{2-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,

когда R^{2-1} независимо представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,

когда R^{2-1} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-1-8} , C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,

когда R^{2-1} представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой "5 или 6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S"; и/или,

когда R^{2-1} независимо представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного или более N, O и S"; и/или

R^{2-1-1} независимо находится в орто-, мета- или параположении по отношению к фенилу; и/или


R^{2-1-6} независимо находится в орто-, мета- или параположении по отношению к 6-членному гетероарили; и/или

R^{2-1-6} независимо находится в орто- или метаположении по отношению к 5-членному гетероарили; и/или,


когда R^{2-1-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,
 когда R^{2-1-1} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^{2-1-1} представляет собой C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,
 когда R^{2-1-1} представляет собой C_1-C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^{2-1-6} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,
 когда $R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^{2-1-2} независимо представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,
 когда R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,
 когда R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^{2-1-5} независимо представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или,
 когда R^{2-3} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_2-C_6 -алкенил, C_2-C_6 -алкенил представляет собой C_2-C_4 -алкенил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_2-C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_2-C_6 -алкенил представляет собой C_2-C_4 -алкенил; и/или,
 когда R^{2-7} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,
 когда R^2 представляет собой "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S" представляет собой оксетанил; и/или,
 когда R^{2-6} представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^2 представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S"; и/или
 R^{2-4} независимо находится в орто-, мета- или параположении по отношению к фенилу; и/или,
 когда R^{2-4} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод; и/или,
 когда R^{2-2} независимо представляет собой C_1-C_6 -алкил, C_1-C_6 -алкил представляет собой C_1-C_4 -алкил; и/или,
 когда R^{2-2} представляет собой C_3-C_6 -циклоалкил, C_3-C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил; и/или
 R^{2-2-1} независимо находится в орто-, мета- или параположении по отношению к фенилу; и/или,
 когда R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор, хлор, бром или иод.

7. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стереоизомер, его изотопное соединение по п.6, где,



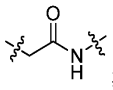
когда  представляет собой "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероарильное кольцо, содержащее 1 или 2 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой пиррольное кольцо, пиразольное кольцо или имидазольное кольцо; и/или,



когда  представляет собой "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "5-членное гетероалкенильное кольцо, содержащее 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой 2,5-дигидропиррольное кольцо; и/или,

когда R^{1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,

когда R^{3-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой хлор; и/или,

когда n равен 1 или 2, R^{3-1} независимо находится в ортоположении по отношению к  ; и/или,

когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,

когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси; и/или,

когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси представляет собой метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси или трет-бутокси; и/или,

когда R^{3-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{3-2-1} , C_3 - C_6 -циклоалкил,

замещенный одним R^{3-2-1} , представляет собой  ; и/или,

когда R^{3-2-3} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой хлор; и/или,

когда R^{3-2} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой пириндил; и/или,

когда R^2 представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой хлор; и/или,

когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил представляет собой C_1 - C_5 -алкил; и/или,

когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_1 - C_{10} -алкил представляет собой C_1 - C_4 -алкил; и/или,

когда R^{2-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор; и/или,

когда R^{2-1} представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой тетрагидрофуранил, морфолинил или тетрагидропиранил; и/или,

когда R^{2-1} независимо представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой пириндил; и/или,

когда R^{2-1-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор; и/или,

когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,

когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, галоген представляет собой фтор; и/или,

когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,

когда R^{2-1-6} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор; и/или,

когда $R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,

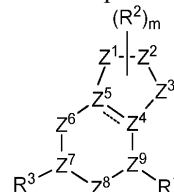
когда R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,

когда R^{2-1-2} независимо представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил; и/или,

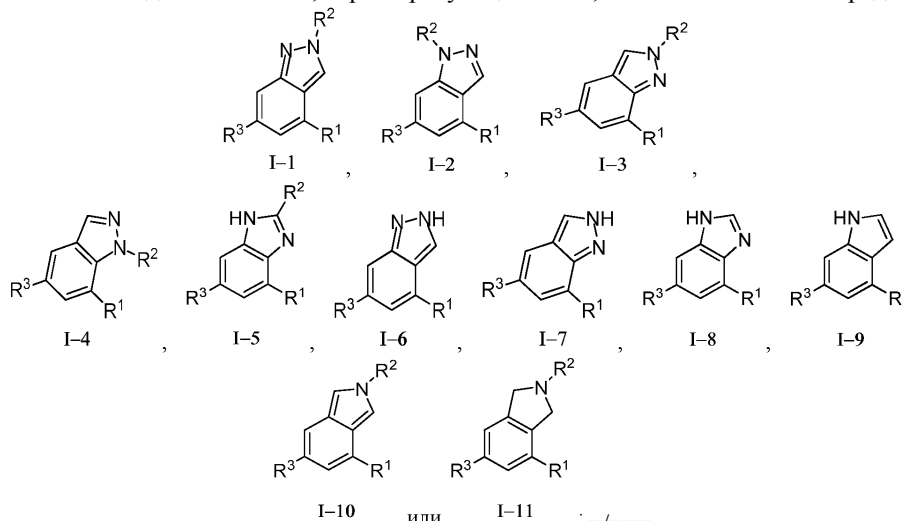
когда R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой

метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,
 когда R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил; и/или,
 когда R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,
 когда R^{2-1-5} независимо представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, замещенный одним или более R^{2-3} , C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил; и/или,
 когда R^{2-3} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_2 - C_6 -алкенил, C_2 - C_6 -алкенил представляет собой винил или пропенил; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_2 - C_6 -алкенил, замещенный одним или более R^{2-7} , C_2 - C_6 -алкенил представляет собой винил или пропенил; и/или,
 когда R^{2-7} представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор; и/или,
 когда R^2 представляет собой "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S", "4-членный гетероциклоалкил, содержащий 1 гетероатом, выбранный из одного из N, O и S" представляет собой оксетан-3-ил; и/или,
 когда R^{2-6} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,
 когда R^2 представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-6} , "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой оксетан-3-ил; и/или,
 когда R^{2-4} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор или хлор; и/или,
 когда R^{2-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,
 когда R^{2-2} представляет собой C_3 - C_6 -циклоалкил, C_3 - C_6 -циклоалкил представляет собой циклопропил; и/или,
 когда R^{2-2-1} независимо представляет собой галоген, где указанный галоген представляет собой фтор.

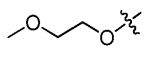
8. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стерео-




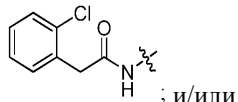
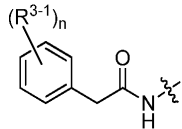
изомер, его изотопное соединение по п.7, характеризующееся тем, что I представляет собой

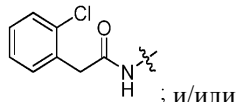


когда R^{3-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкокси, замещенный C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -алкокси, замещен-


ный C_1 - C_6 -алкокси представляет собой ; и/или,
 когда R^{3-2} представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, вы-
 бранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{3-2-3} , "5-6-членный гетероарил,
 содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним R^{3-2-3} ,

представляет собой ; и/или,



представляет собой ; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, C_1 - C_{10} -алкил представляет собой метил, этил, н-пропил,



изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил или ; и/или,
 когда R^2 представляет собой C_1 - C_{10} -алкил, замещенный одним или более R^{2-1} , C_1 - C_{10} -алкил пред-
 ставляет собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил или трет-бутил; и/или,

когда R^{2-1} представляет собой "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома,
 выбранных из одного или более N, O и S", "4-6-членный гетероциклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гете-
 роатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет собой тетрагидрофуран-2-ил, тетрагид-
 рофуран-3-ил, морфолин-1-ил или тетрагидропиран-4-ил; и/или,

когда R^{2-1} независимо представляет собой "5-6-членный гетероарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероа-
 тома, выбранных из одного или более N, O и S", замещенный одним или более R^{2-1-6} , "5-6-членный гете-
 роарил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из одного или более N, O и S" представляет со-
 бой пиридин-3-ил или пиридин-4-ил; и/или,

когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил или изопропил;
 и/или,

когда R^{2-1-1} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, замещенный одним или более галогеном, C_1 - C_6 -алкил,
 замещенный множеством галогенов, представляет собой трифторметил; и/или,

когда $R^{2-1-1-1}$, $R^{2-1-1-2}$ и $R^{2-1-1-3}$ независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет
 собой метил; и/или,

когда R^{2-1-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил или
 изопропил; и/или,

когда R^{2-1-3} и R^{2-1-4} независимо представляют собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой
 метил или изопропил; и/или,

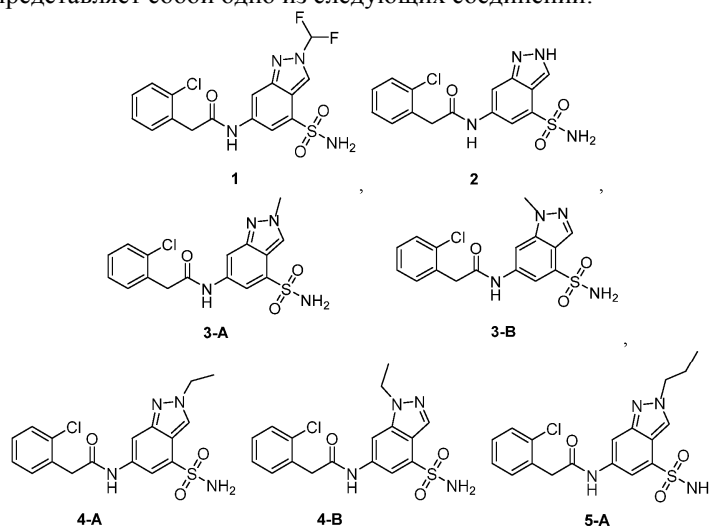
когда R^{2-1-5} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил или
 изопропил; и/или,

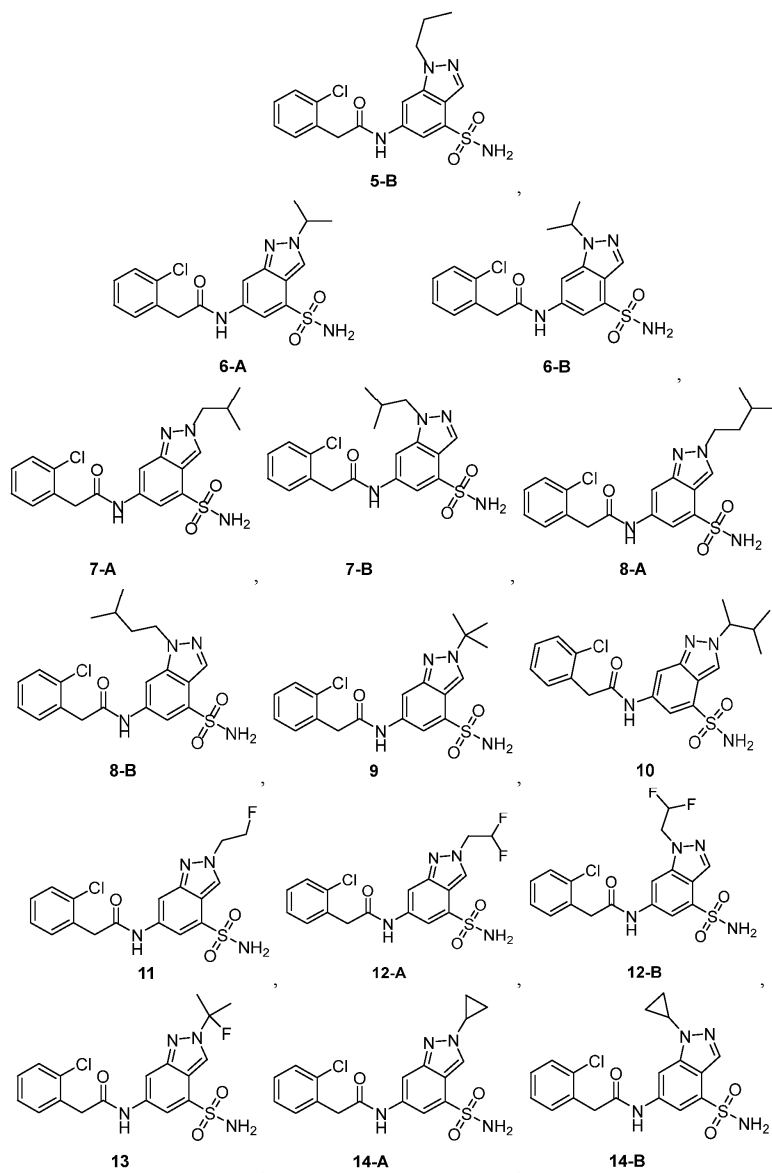
когда R^{2-3} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил, этил
 или изопропил; и/или,

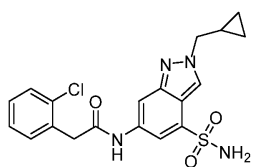
когда R^{2-6} представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой метил; и/или,

когда R^{2-2} независимо представляет собой C_1 - C_6 -алкил, C_1 - C_6 -алкил представляет собой изопропил.

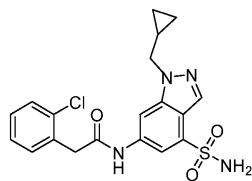
9. Соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемая соль, его стерео-
 изомер, его изотопное соединение по п.1, характеризующееся тем, что указанное соединение, представ-
 ленное формулой I, представляет собой одно из следующих соединений:



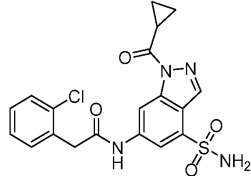




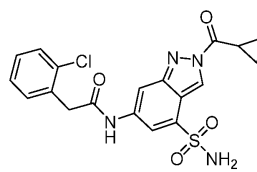
15-A



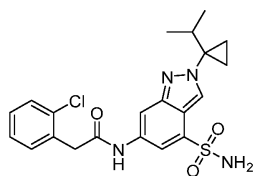
15-B



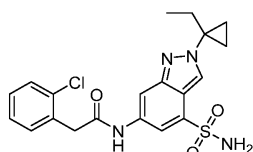
16-A



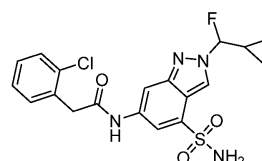
16-B



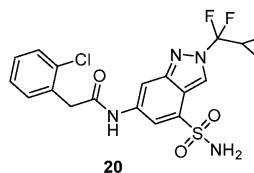
17



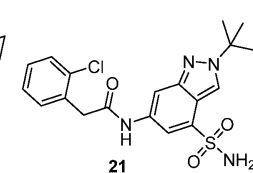
18



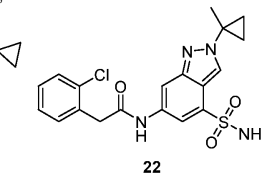
19



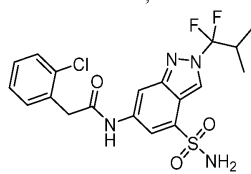
20



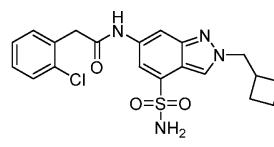
21



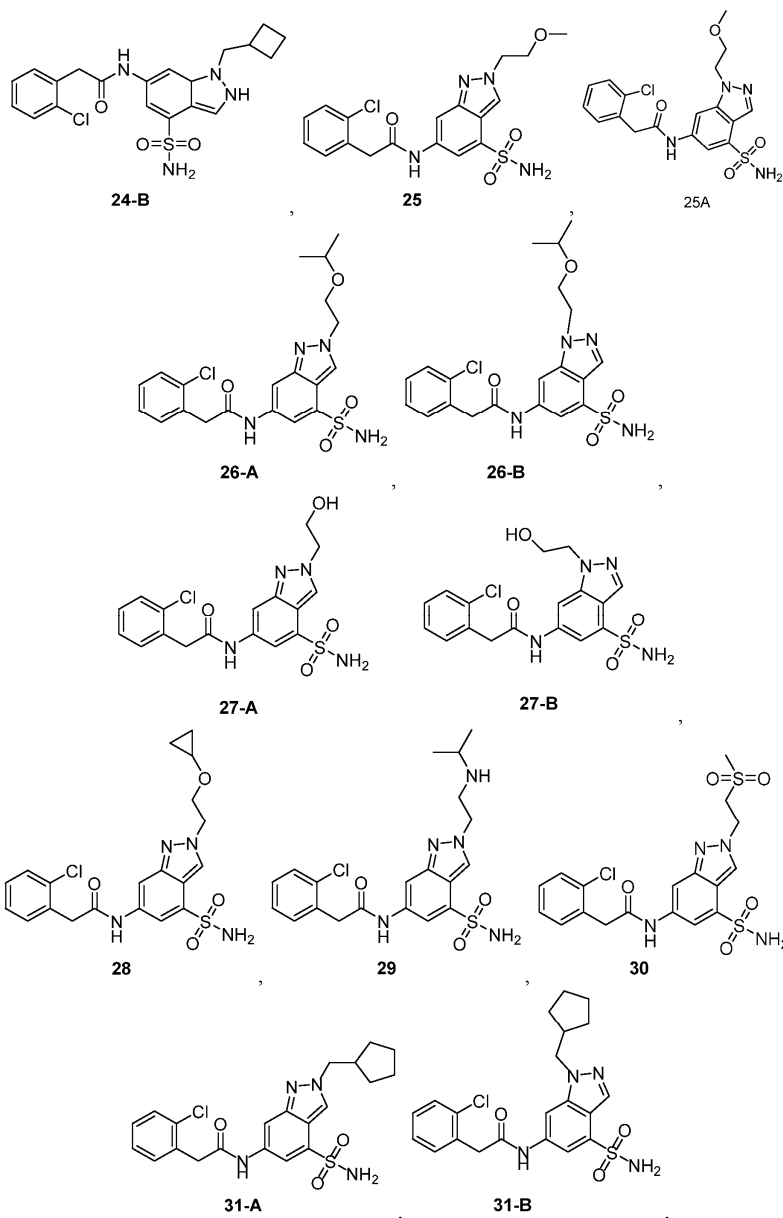
22

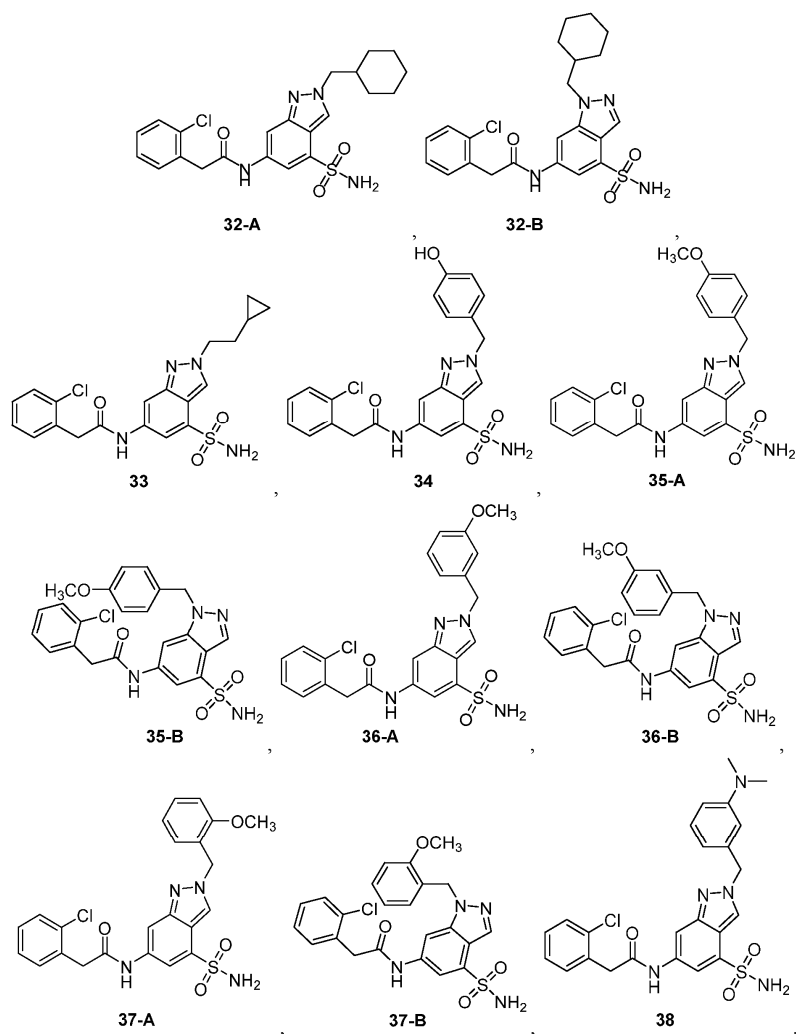


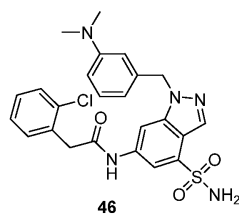
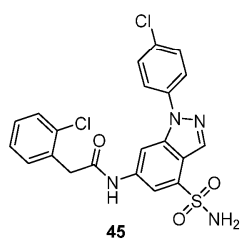
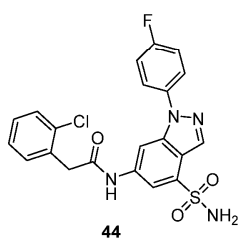
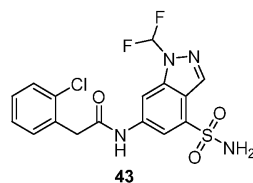
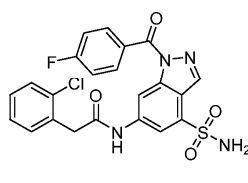
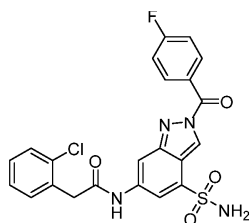
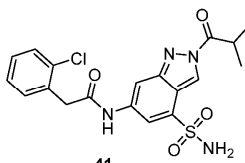
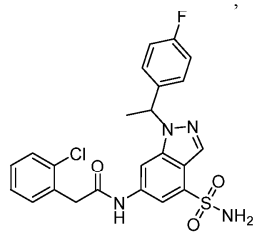
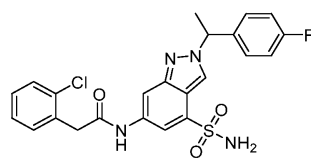
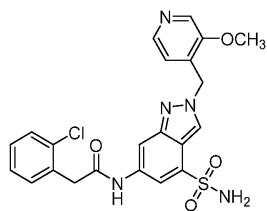
23

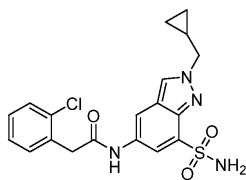


24-A

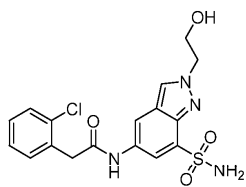




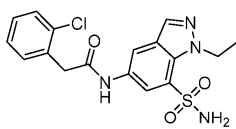




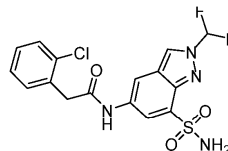
47



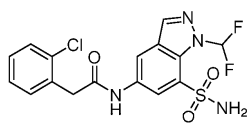
48-A



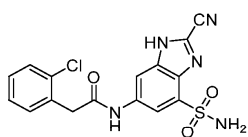
48-B



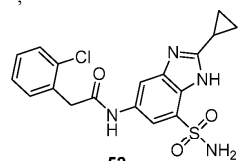
49



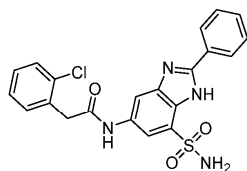
50



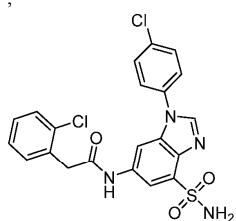
51



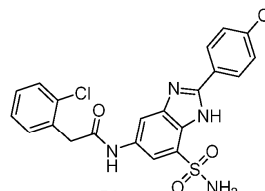
52



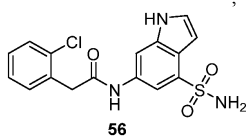
53



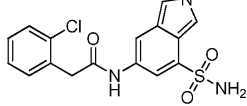
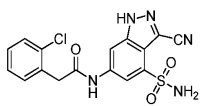
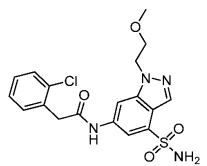
55

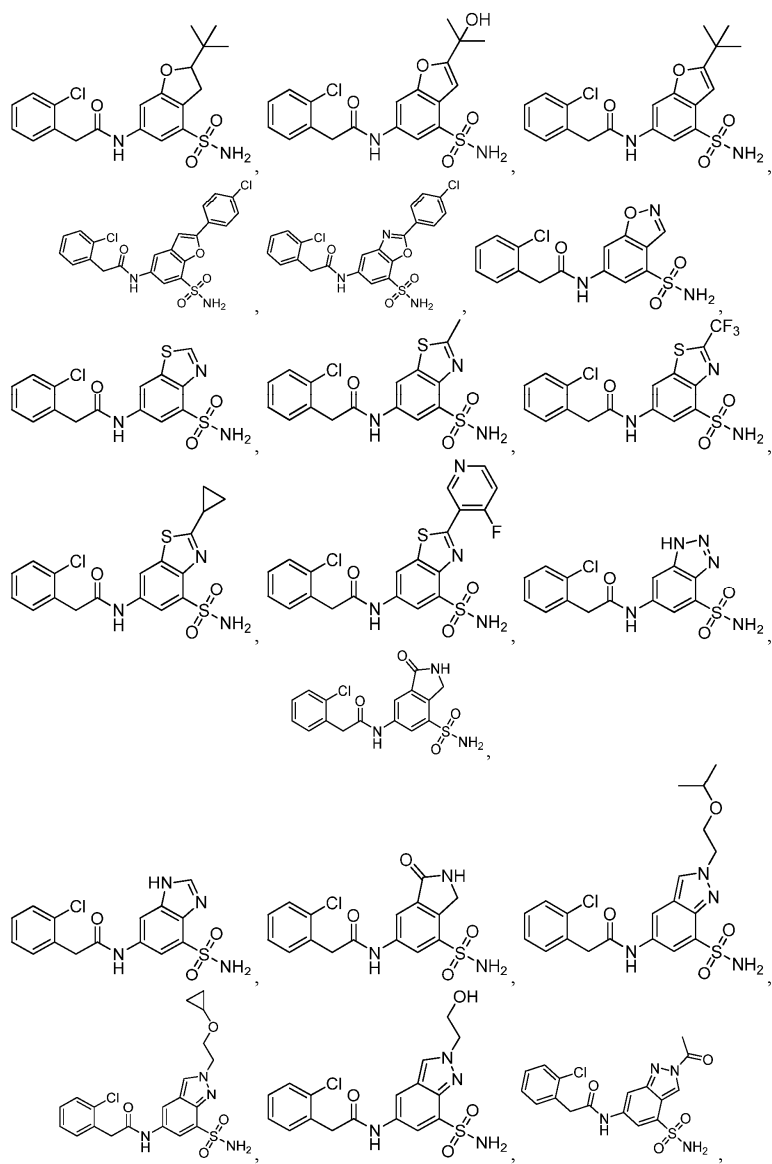


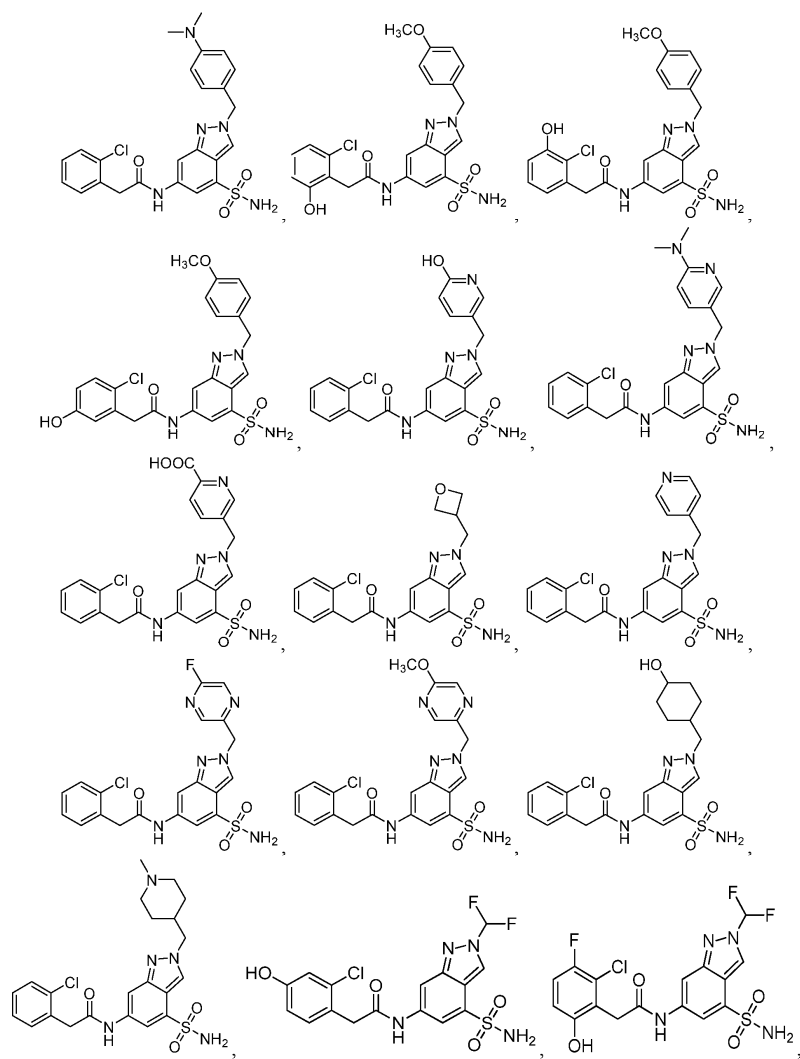
54

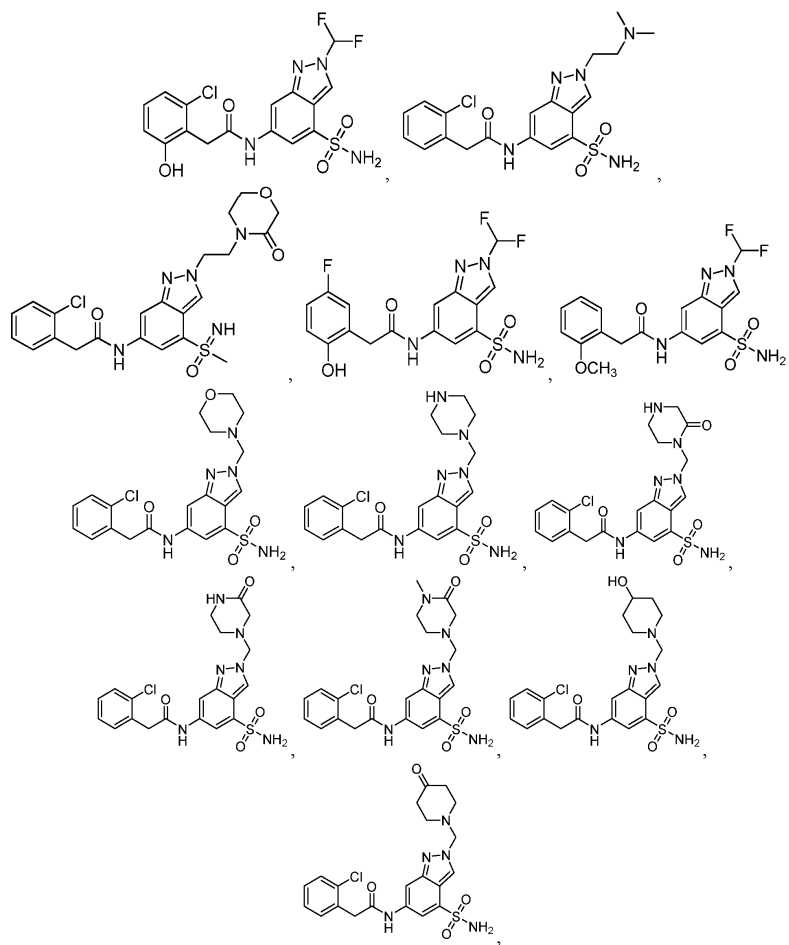


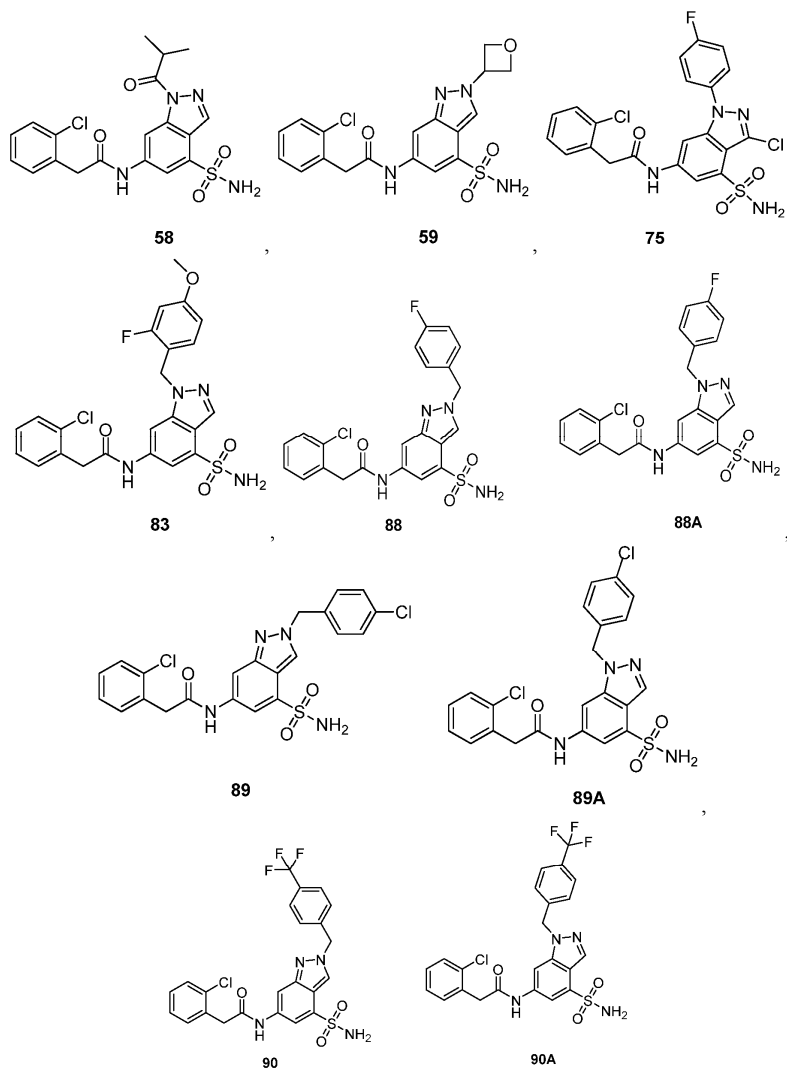
56

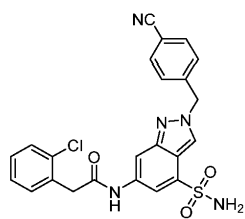




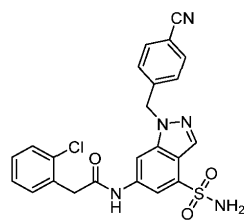




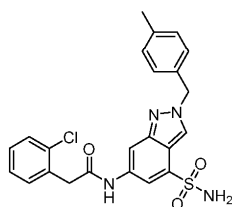




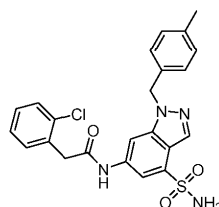
91



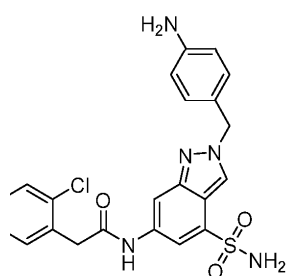
91A



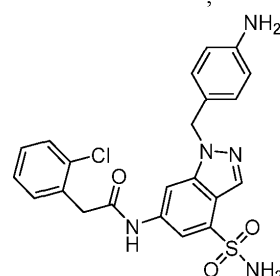
92



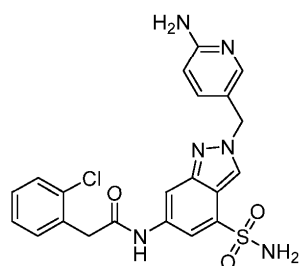
92A



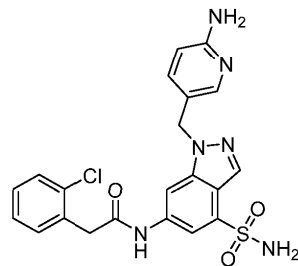
95



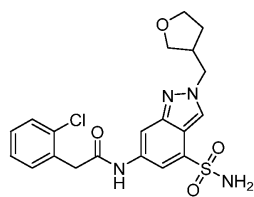
95A



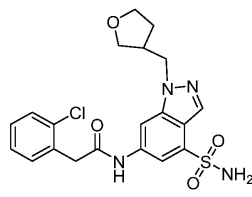
101



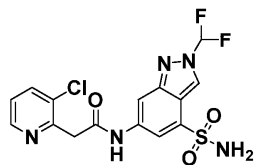
101A



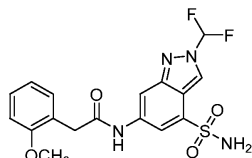
110



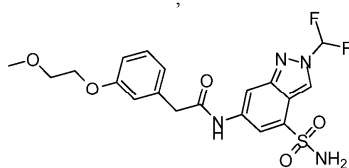
110A



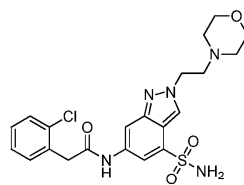
113



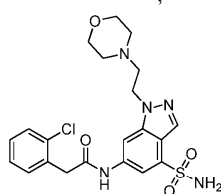
115



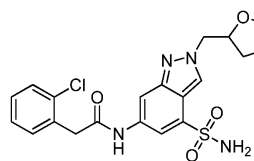
116



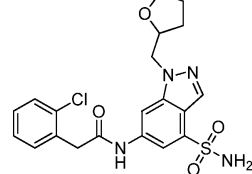
118



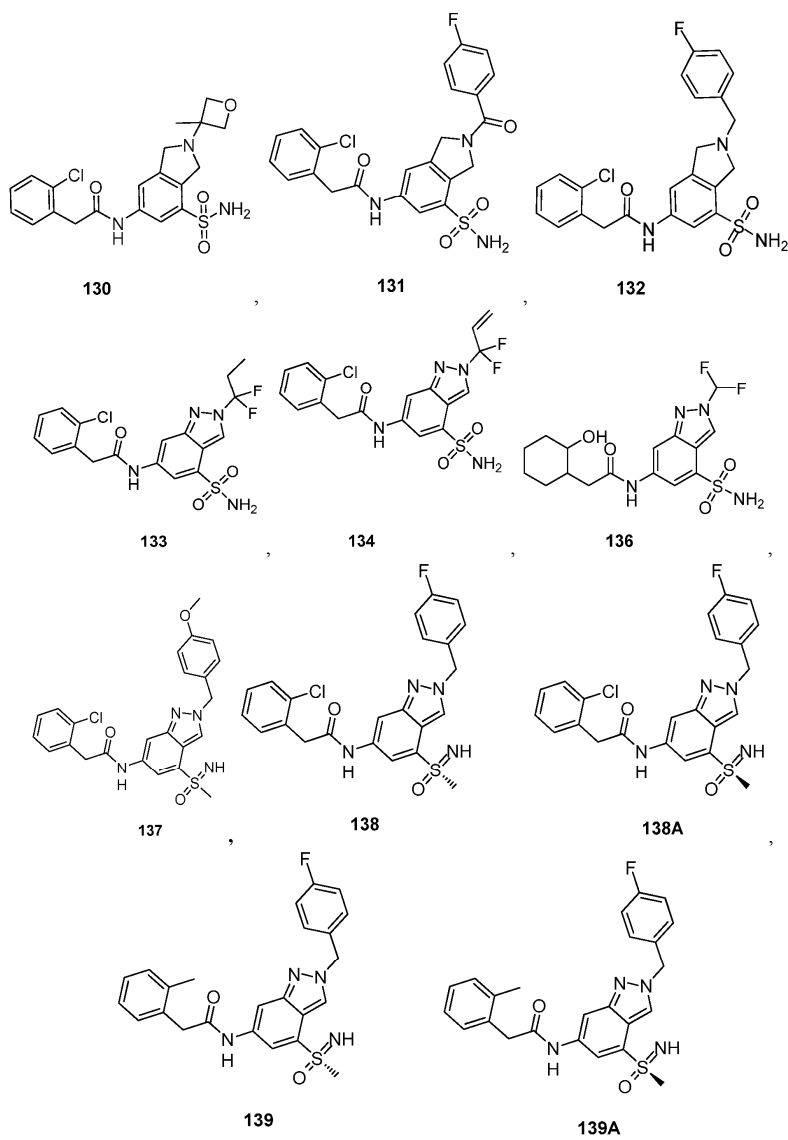
118A

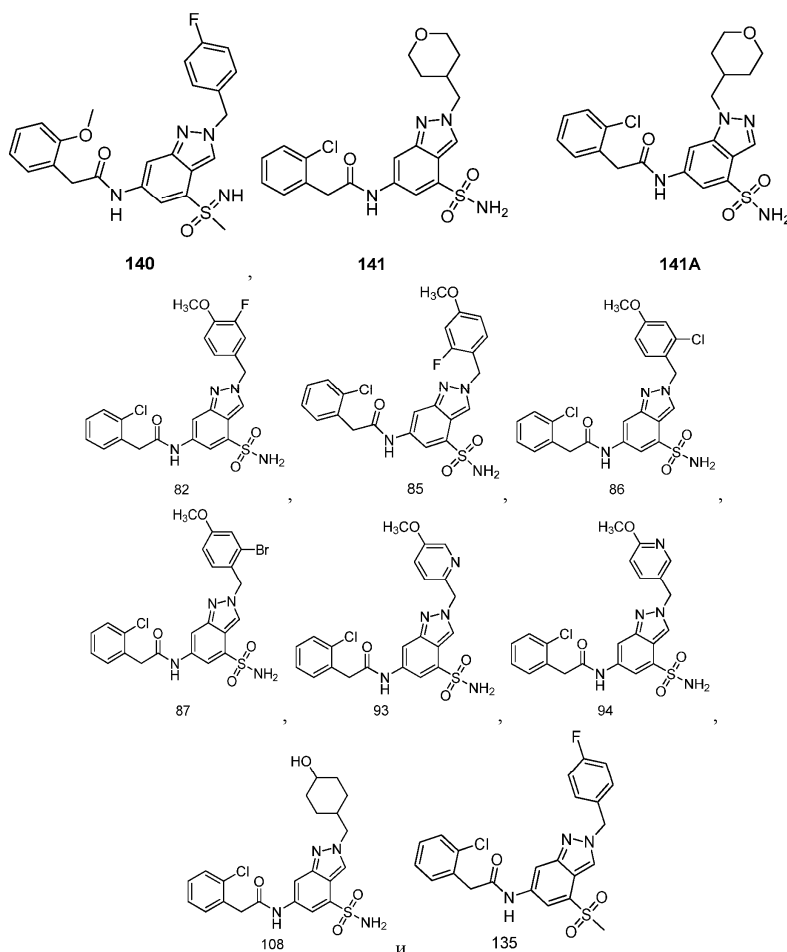


120



120A





10. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение, представленное формулой I, или его фармацевтически приемлемую соль, его стереоизомер, его изотопное соединение в соответствии с по меньшей мере одним из пп.1-9 и по меньшей мере одно фармацевтически приемлемое вспомогательное вещество.

11. Применение соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его изотопного соединения в соответствии с по меньшей мере одним из пп.1-9 в качестве антагониста рецептора P2X4 или для получения лекарственного средства для лечения заболеваний, опосредованных рецептором P2X4.

12. Применение по п.11, где

указанный антагонист рецептора P2X4 предназначен для применения для *vitro*; и/или

указанное лекарственное средство предназначено для лечения или предотвращения заболеваний мочевыводящих путей, респираторных заболеваний, боли, аутоиммунных заболеваний, воспаления, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, нарушений сна, эпилепсии, психических расстройств, артрита, нейродегенерации, травмы головного мозга, инфаркта миокарда, ревматоидного артрита, церебрального инсульта, тромбоза, атеросклероза, синдрома раздраженной толстой кишки, воспалительного заболевания кишечника, заболеваний пищеварительного тракта, дисфункции желудочно-кишечного тракта, дыхательной недостаточности, половой дисфункции, сердечно-сосудистых заболеваний, сердечной недостаточности, гипертензии, недержания мочи, цистита, артрита, эндометриоза, гематологических заболеваний, нарушений развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системных заболеваний у животного, предпочтительно человека; или

указанное лекарственное средство предназначено для предотвращения или лечения заболеваний, опосредованных, по меньшей мере частично, P2X4, у животного, предпочтительно человека.

13. Способ лечения или предотвращения заболеваний, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его изотопного соединения в соответствии с по меньшей мере одним из пп.1-9 пациенту, где указанные заболевания представляют собой заболевания желудочно-кишечного тракта, респираторные заболевания, боль, аутоиммунные заболевания, воспаление, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, нарушения сна, эпилепсию, психические расстройства, артрит, нейродегенерацию, травматическое повреждение головного мозга, инфаркт миокарда, ревматоидный артрит, церебральный инсульт, тромбоз, атеросклероз, синдром раздраженной толстой кишки, воспалительное заболевание ки-

шечника, заболевания пищеварительного тракта, дисфункцию желудочно-кишечного тракта, дыхательную недостаточность, половую дисфункцию, сердечно-сосудистые заболевания, сердечную недостаточность, гипертензию, недержание мочи, цистит, артрит, эндометриоз, гематологические заболевания, нарушения развития скелетно-мышечной и соединительной ткани или системные заболевания.

14. Способ лечения или предотвращения заболевания, опосредованного, по меньшей мере частично, R₂X₄, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения, представленного формулой I, или его фармацевтически приемлемой соли, его стереоизомера, его изотопного соединения в соответствии с по меньшей мере одним из пп.1-9 пациенту.

15. Способ по п.13 или 14, отличающийся тем, что пациент представляет собой человека.

