

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202491670 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2024.08.20(22) Дата подачи заявки
2022.12.27

(51) Int.Cl. C07D 231/56 (2006.01) A61P 19/02 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01) A61P 19/10 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 21/00 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61K 31/501 (2006.01) A61P 25/02 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01) A61P 25/06 (2006.01)
A61P 1/02 (2006.01) A61P 25/24 (2006.01)
A61P 1/04 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)
A61P 1/18 (2006.01) A61P 31/04 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01) A61P 31/10 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01) A61P 31/12 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01) A61P 37/06 (2006.01)
A61P 13/02 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
A61P 13/08 (2006.01) A61P 43/00 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01) C07D 401/04 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01) C07D 401/12 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01) C07D 403/04 (2006.01)
A61P 17/00 (2006.01) C07D 405/04 (2006.01)
A61P 17/02 (2006.01) C07D 405/06 (2006.01)
A61P 17/04 (2006.01) C07D 405/12 (2006.01)
A61P 17/06 (2006.01) C07D 417/04 (2006.01)
A61P 19/00 (2006.01)

(54) ИНДАЗОЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(31) 2021-215221

(32) 2021.12.28

(33) JP

(86) PCT/JP2022/048213

(87) WO 2023/127883 2023.07.06

(71) Заявитель:

НИППОН СИНЯКУ КО., ЛТД. (JP)

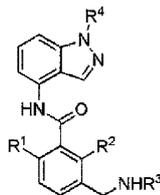
(72) Изобретатель:

Хасимото Косуке, Такита Хирофуми,
Какутани Май, Ямагути Хироси,
Фукуи Томоми (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение предоставляет соединения, представленные общей формулой [1] и обладающие ингибирующей активностью в отношении mPGES-1, их фармацевтически приемлемые соли или их сольваты (в формуле R¹ и R² каждый независимо означает водород, галоген или замещаемый алкил, R³ означает -SO₂R⁵ или -COR⁵, R⁴ означает замещаемый алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, насыщенную гетероциклическую группу или арилалкил, и R⁵ означает замещаемый алкил, циклоалкил, арил, гетероарил, насыщенную гетероциклическую группу, алкинил или арилалкил).



A1

202491670

202491670

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-581540EA/10

ИНДАЗОЛЬНОЕ СОЕДИНЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

Область техники, к которой относится изобретение

[0001]

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей в качестве активного ингредиента новое индазольное соединение или его фармацевтически приемлемые соли, или его сольваты.

Предпосылки создания изобретения

[0002]

Простагландины (PG) образуются в больших количествах на участке воспаления и вовлечены в развитие воспаления. Продукция простагландинов начинается с высвобождения арахидоновой кислоты из мембранных глицерофосфолипидов под действием фосфолипазы A₂, которая затем преобразуется в простагландин H₂ (PGH₂) посредством циклооксигеназы (COX). PGH₂ преобразуется в простагландины, включая простагландин E₂ (PGE₂), простагландин F_{2α} (PGF_{2α}), простагландин D₂ (PGD₂), простагландин I₂ (PGI₂) и тромбоксан A₂ (TXA₂). Известно, что эти простагландины обладают различными физиологическими или патофизиологическими активностями, включая индуцирующие воспаление эффекты. В частности, известно, что PGE₂ индуцирует воспаление при остром и хроническом воспалении, а также лихорадку и гипералгезию. Также известно, что PGE₂ вовлечен в регуляцию объема мочи и реабсорбцию натрия в почках (например, см. Непатентный документ 1). Нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НСПВЛС) и селективные ингибиторы COX-2 проявляют противовоспалительные и антидиуретические эффекты путем супрессии продукции PGE₂ на основе ингибирования COX-1 и/или COX-2. PGE₂ синтаза (PGES) играет роль в конечной стадии пути синтеза воспалительного медиатора PGE₂. В настоящее время известно, что PGES включает три подтипа: мембрана-связанную простагландин E синтазу-1 (mPGES-1) (например, см. Непатентный документ 2), mPGES-2 (например, см. Непатентный документ 3) и цитозольную PGES (cPGES) (например, см. Непатентный документ 4). Из них mPGES-1, как и COX-2, преимущественно индуцируется при воспалении и тесно связана с продукцией PGE₂ в воспалительных поражениях, и особенно известно, что она постоянно экспрессируется в почках. Напротив, cPGES представляет собой конститутивную PGES, которая в основном сосуществует с COX-1 и вовлечена в постоянную продукцию PGE₂ (например, см. Непатентный документ 5). Было показано, что mPGES-2 связана с обеими COX. Исследования на мышцах с дефицитом mPGES-1 показали, что mPGES-1 участвует в патогенезе различных воспалительных моделей, таких как модель повышения ацетата (например, см. Непатентный документ 6), модели артрита (например, см. Непатентные документы 6 и 7), модели рассеянного склероза (например, см. Непатентный документ 8) и модели лихорадки (например, см. Непатентный документ 9). Также было высказано

предположение, что mPGES-1 участвует в патогенезе прогрессирования заболевания в моделях полиурии. Кроме того, сообщалось, что дефицит mPGES-1 снижает объем мочи в моделях полиурии, что позволяет предположить участие mPGES-1 в патогенезе полиурии (например, см. Непатентный документ 10). Считается, что ингибирование COX-2-зависимой продукции PGI₂ может способствовать повышенному риску сердечно-сосудистых событий из-за ингибиторов COX-2 (например, см. Непатентный документ 11). Напротив, ингибиторы mPGES-1 не ингибируют продукцию PGI₂ и, таким образом, не увеличивают риск сердечно-сосудистых событий, которые являются проблематичными при использовании ингибиторов COX-2 (например, см. Непатентный документ 12). Кроме того, ингибиторы mPGES-1 ингибируют продукцию PGE₂, который участвует в воспалении, в то время как продукция PGI₂, обладающего противовоспалительными свойствами (например, см. Непатентный документ 13), ими увеличивается (например, см. Непатентный документ 14). Таким образом, ожидается, что ингибиторы mPGES-1 будут оказывать сильное противовоспалительное действие. Кроме того, поскольку PGE₂ способствует пролиферации клеток (например, см. Непатентный документ 15), а PGI₂ подавляет пролиферацию клеток (например, см. Непатентный документ 16), ожидается, что ингибиторы mPGES-1 также будут оказывать сильное ингибирующее действие на пролиферацию клеток. Следовательно, агенты, которые проявляют ингибирующую активность в отношении mPGES-1 и могут селективно ингибировать продукцию PGE₂, могут быть полезны в лечении или профилактике заболеваний, связанных с mPGES-1, таких как воспалительные заболевания, пролиферативные заболевания и дизурия.

Хотя известны различные соединения, проявляющие ингибирующую активность в отношении mPGES-1 (например, см. Патентные документы 1-13), соединения, проявляющие такую активность и имеющие индазольный скелет, неизвестны.

ДОКУМЕНТЫ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

ПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

[0003]

[Патентный документ 1] WO2011/048004

[Патентный документ 2] WO2012/087771

[Патентный документ 3] WO2012/022792

[Патентный документ 4] WO2012/161965

[Патентный документ 5] WO2013/186692

[Патентный документ 6] WO2013/072825

[Патентный документ 7] WO2013/118071

[Патентный документ 8] WO2014/167444

[Патентный документ 9] WO2015/059618

[Патентный документ 10] WO2016/199104

[Патентный документ 11] WO2016/069374

[Патентный документ 12] WO2016/069376

[Патентный документ 13] WO2016/097013

НЕПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

[0004]

[Непатентный документ 1] Jabs et al. *Am. J. Physiol.*, 1989, Sep 257, F424-30.[Непатентный документ 2] Jakobsson et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1999, 96, 7220-7225.[Непатентный документ 3] Tanikawa et al. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2002, 291, 884-889.[Непатентный документ 4] Tanioka et al. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 32775-32782.[Непатентный документ 5] Murakami et al. *J. Biol. Chem.* 2000, 275, 32783-32792.[Непатентный документ 6] Kamei et al. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 33684-33695.1.[Непатентный документ 7] Kojima et al. *J. Immunol.* 2008, 108, 3861-3868.[Непатентный документ 8] Kimura et al. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, 106, 21807-21812.[Непатентный документ 9] Engblom et al. *Nat. Neurosci.* 2003, 6, 1137-1138.[Непатентный документ 10] Soodvilai et al. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009, 296, F1129-35.[Непатентный документ 11] Foudi et al. *Cardiovasc. Res.* 2009, 81, 269-277.[Непатентный документ 12] Cheng et al. *J. Clin. Invest.* 2006, 116, 1391-1399.[Непатентный документ 13] *J. Immunol.* 2007, 178, 702-710.[Непатентный документ 14] *J. Biol. Chem.* 2005, 280, 16579-16585.[Непатентный документ 15] *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88, 4481-4487.[Непатентный документ 16] *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2002, 26, 194-201.[Непатентный документ 17] *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 12647-12658.[Непатентный документ 18] *Biomed. Pharmacother.* 2011, 65, 77-84.[Непатентный документ 19] *Acta. Med. Okayama*, 2008, 62, 373-378.[Непатентный документ 20] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 21807-21812.[Непатентный документ 21] *J. Biol. Chem.*, 279, 33684-33695.[Непатентный документ 22] *J. Immunol.* 2008, 180, 8361-8368.[Непатентный документ 23] *Glia*, 2011, 59, 208-218.[Непатентный документ 24] *J. Burn. Care. Res.* 2011, 32, 79-90.[Непатентный документ 25] *J. Biol. Chem.* 2003, 278, 19396-19405.[Непатентный документ 26] *Oncogene*, 2012, 31, 2943-2952.[Непатентный документ 27] *Cancer Res.* 2008, 68, 3251-3259.[Непатентный документ 28] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 14507-14512.[Непатентный документ 29] *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2006, 103, 11790-11795.[Непатентный документ 30] *J. Rheumatol.* 2005, 32, 887-895.[Непатентный документ 31] *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2008, 326, 754-763.[Непатентный документ 32] *Kidney Int.*, 2011, 79, 77-88.[Непатентный документ 33] *J. Immunol.* 2012, 188, 4093-4102.[Непатентный документ 34] *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* 2004, 287, L981-

L991.

[Непатентный документ 35] Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 2005, 288, L1010-L1016.

[Непатентный документ 36] J. Immunol. 2012, 188, 4093-4102.

[Непатентный документ 37] Oncogene, 2012, 31, 2943-2952.

[Непатентный документ 38] Arthritis Res. Ther., 2011, 13, R6.

Сущность изобретения

ЗАДАЧИ, РЕШАЕМЫЕ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

[0005]

Основной целью настоящего изобретения является предоставление нового индазольного производного или его фармацевтически приемлемых солей. Также целью настоящего изобретения является предоставление фармацевтической композиции, содержащей такое индазольное производное или его фармацевтически приемлемые соли в качестве активных ингредиентов.

СРЕДСТВА РЕШЕНИЯ ЗАДАЧ

[0006]

Авторы настоящего изобретения обнаружили, что новые индазольные производные или их фармацевтически приемлемые соли обладают превосходной mPGES-1-ингибирующей активностью, как описано ниже.

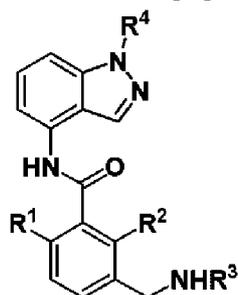
[0007]

Иными словами, настоящее изобретение включает следующие варианты осуществления.

(I)

Соединение, представленное общей формулой [1]:

[Химическая формула 1]



[1]

где

R¹ и R² каждый независимо представляет собой водород, галоген или обязательно замещенный алкил;

R³ представляет собой -SO₂R⁵ или -COR⁵;

R⁴ представляет собой optionally замещенный алкил, optionally замещенный циклоалкил, optionally замещенный арил, optionally замещенный

гетероарил, необязательно замещенную насыщенную гетероциклическую группу или необязательно замещенный арилалкил; и

R^5 представляет собой необязательно замещенный алкил, необязательно замещенный циклоалкил, необязательно замещенный арил, необязательно замещенный гетероарил, необязательно замещенную насыщенную гетероциклическую группу, необязательно замещенный алкинил или необязательно замещенный арилалкил;

где указанная гетероарильная или насыщенная гетероциклическая группа связана по атому углерода на кольце,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0008]

(II)

Соединение в соответствии с (I),

где

алкил в R^1 и R^2 необязательно замещен 1-3 галогенами;

гетероарил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксид или (iii) алкокси, и

(5) циклоалкила;

насыщенная гетероциклическая группа в R^4 необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксикарбонила и алкилкарбонила;

алкил в R^4 необязательно замещен насыщенной гетероциклической группой или циклоалкилом;

арил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксид или (iii) алкокси, и

(5) циклоалкила;

арилалкил в R^4 необязательно замещен алкилом или алкокси, необязательно замещенным 1-3 галогенами;

насыщенная гетероциклическая группа в R^5 необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и алкоксикарбонила;

алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из

группы, состоящей из гидроксигруппы, алкоксигруппы, циклоалкила, моноалкиламино, диалкиламино и галогена; и

циклоалкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (1) гидроксигруппы,
- (2) циано, и
- (3) алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0009]

(III)

Соединение в соответствии с (I) или (II),

где

арил в R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (1) алкоксигруппы, необязательно замещенного 1-3 галогенами,
- (2) циано,
- (3) галогена,
- (4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксигруппы или (iii)

алкоксигруппы, и

- (5) циклоалкила;

гетероарил в R^4 представляет собой имидазолил, тиазолил, пиридил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

- (1) алкоксигруппы, необязательно замещенного 1-3 галогенами,
- (2) циано,
- (3) галогена,
- (4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксигруппы или (iii)

алкоксигруппы, и

- (5) циклоалкила; и

насыщенная гетероциклическая группа в R^4 представляет собой пиперидинил или тетрагидропиранил, необязательно замещенный алкилом, алкоксикарбониллом или алкилкарбониллом,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0010]

(IV)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (III),

где

арил в R^5 представляет собой фенил;

гетероарил в R^5 представляет собой фурил; и

насыщенная гетероциклическая группа в R^5 представляет собой пиперидинил,

тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и алкоксикарбонила, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0011]

(V)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (IV), где R^4 представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, который необязательно замещен насыщенной гетероциклической группой или циклоалкилом, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0012]

(VI)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (IV), где R^4 представляет собой циклоалкил, содержащий 3-10 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0013]

(VII)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (IV),

где

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксид или (iii) алкокси, и

(5) циклоалкила,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0014]

(VIII)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (IV),

где

R^4 представляет собой имидазолил, тиазолил, пиридил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксид или (iii) алкокси, и

(5) циклоалкила,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0015]

(IX)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (IV), где R^4 представляет собой пиперидинил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксикарбонила и алкилкарбонила, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0016]

(X)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (IV), где R^4 представляет собой фенилалкил, необязательно замещенный алкилом или алкокси, содержащим 1-6 атомов углерода, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0017]

(XI)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (X), где R^5 представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксид, алкокси, циклоалкила, моноалкиламино, диалкиламино и галогена, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0018]

(XII)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (X), где R^5 представляет собой циклоалкил, содержащий 3-10 атомов углерода, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из (1) гидроксид, (2) циано и (3) алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0019]

(XIII)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (X), где R^5 представляет собой необязательно замещенный фенил, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0020]

(XIV)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (X), где R^5 представляет собой необязательно замещенный фурил, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0021]

(XV)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (X), где R^5 представляет собой пиперидинил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых

необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и алкоксикарбонила, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0022]

(XVI)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (X), где R^5 представляет собой необязательно замещенный алкинил, содержащий 2-6 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0023]

(XVII)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (X), где R^5 представляет собой необязательно замещенный фенилалкил, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0024]

(XVIII)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (XVII), где R^1 представляет собой галоген или алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, необязательно замещенный 1-3 галогенами, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0025]

(XIX)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (XVIII), где R^2 представляет собой водород или галоген, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

[0026]

(XX)

Соединения Примеров 1-285, или их фармацевтически приемлемые соли, или их сольваты.

[0027]

(XXI)

Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

[0028]

(XXII)

Ингибитор mPGES-1, содержащий соединение в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

[0029]

(XXIII)

Способ ингибирования активности mPGES-1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата.

[0030]

(XXIV)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании mPGES-1.

[0031]

(XXV)

Применение соединения в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемой соли для получения ингибитора mPGES-1.

[0032]

(XXVI)

Ингибитор продукции PGE₂, содержащий соединение в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

[0033]

(XXVII)

Способ ингибирования продуцирования PGE₂, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата.

[0034]

(XXVIII)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в ингибировании продукции PGE₂.

[0035]

(XXIX)

Применение соединения в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемой соли для получения ингибитора продукции PGE₂.

[0036]

(XXX)

Средство для профилактики или лечения заболевания, связанного с mPGES-1, содержащее соединение в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

[0037]

(XXXI)

Способ профилактики или лечения заболевания, связанного с mPGES-1, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата.

[0038]

(XXXII)

Соединение или его фармацевтически приемлемая соль по настоящему изобретению для применения в профилактике или лечении заболевания, связанного с mPGES-1.

[0039]

(XXXIII)

Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по настоящему изобретению для получения средства для профилактики или лечения заболевания, связанного с mPGES-1.

[0040]

(XXXIV)

Средство для профилактики или лечения заболевания, связанного с PGE₂, содержащее соединение в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

[0041]

(XXXV)

Способ профилактики или лечения заболевания, связанного с PGE₂, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата.

[0042]

(XXXVI)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактике или лечении заболевания, связанного с PGE₂.

[0043]

(XXXVII)

Применение соединения в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемой соли для получения средства для профилактики или лечения заболевания, связанного с PGE₂.

[0044]

(XXXVIII)

Профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемую соль, от заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточную пролиферацию эффекта.

[0045]

(XXXIX)

Способ профилактики или лечения заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточную пролиферацию эффекта, включающий введение соединения в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0046]

(XXXX)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически

приемлемая соль для применения в профилактике или лечении заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточную пролиферацию эффекта.

[0047]

(XXXXI)

Применение соединения в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемой соли для получения средства для профилактики или лечения заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточный рост эффекта.

[0048]

(XXXXII)

Профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение в соответствии с (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, которое предназначено от воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженной толстой кишки, мигрени, головной боли, люмбаго, стеноза поясничного отдела позвоночного канала, межпозвоночной грыжи, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, цервик-омо-брахиального синдрома, цервикального спондилеза, эндометриоза, аденомиоза, преждевременных родов, угрозы преждевременных родов, дисменореи, гиперактивности мочевого пузыря, ночной полиурии, интерстициального цистита, нейродегенеративного заболевания, псориаза, ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, фибромиалгии, невралгии, комплексного регионарного болевого синдрома, миофасциального расстройства, вирусных инфекций, бактериальных инфекций, грибковых инфекций, ожогового поражения, воспаления и боли после операции, после травмы и после удаления зуба, злокачественной опухоли, атеросклероза, инсульта, подагры, артрита, остеоартрита, ювенильного артрита, тендосиновита, оссифицирующего лигаментоза, системной красной волчанки, васкулита, панкреатита, нефрита, конъюнктивита, ирита, склерита, увеита, заживления ран, дерматита, экземы, остеопороза, астмы, хронической обструктивной болезни легких, фиброза легких, аллергических заболеваний, семейного аденоматозного полипоза, склеродермы, бурсита, фибромиомы матки, простатита, депрессии, нейрогенного мочевого пузыря, никтурии, дневной полиурии, ночного энуреза, центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, недержания мочи, гиперплазии предстательной железы, хронического простатита или боли при раке.

[0049]

(XXXXIII)

Профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение в соответствии с (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, которое предназначено от никтурии, ночной полиурии, гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря, ночного энуреза, гиперплазии предстательной железы,

центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, хронического простатита, интерстициального цистита или недержания мочи.

[0050]

(XXXXIV)

Способ профилактики или лечения никтурии, ночной полиурии, гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря, ночного энуреза, гиперплазии предстательной железы, центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, хронического простатита, интерстициального цистита или недержания мочи, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, соединения в соответствии с любым из (I) - (XX), или его фармацевтически приемлемой соли, или его сольвата.

[0051]

(XXXXV)

Соединение в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в профилактике или лечении никтурии, ночной полиурии, гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря, ночного энуреза, гиперплазии предстательной железы, центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, хронического простатита, интерстициального цистита или недержания мочи.

[0052]

(XXXXVI)

Применение соединения в соответствии с любым из (I) - (XX) или его фармацевтически приемлемой соли для получения средства для профилактики или лечения никтурии, ночной полиурии, гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря, ночного энуреза, гиперплазии предстательной железы, центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, хронического простатита, интерстициального цистита или недержания мочи.

[0053]

Ниже представлены подробные определения терминов, используемых в настоящей заявке.

[0054]

"Галоген" относится к атому фтора, атому хлора, атому брома или атому иода. В частности, атом фтора или атом хлора является предпочтительным.

[0055]

"Алкил" относится, например, к линейной или разветвленной алкильной цепи, имеющей 1-8, предпочтительно 1-6 атомов углерода. Конкретные примеры "алкила" включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, изоамил, $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, гексил, изогексил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, гептил, изогептил, октил, изооктил и т.п.

[0056]

Примеры алкильного фрагмента "алкилкарбонила", "алкокси", "алкоксикарбонила",

"аралкила", "моноалкиламино", "диалкиламино" и "арилалкила" включают такой же "алкил", как описано выше.

[0057]

"Алкокси" относится, например, к линейной или разветвленной алкокси цепи, имеющей 1-8, предпочтительно 1-6 атомов углерода. Конкретные примеры "алкокси" включают метокси, этокси, n-пропокси, изопропокси, n-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, n-пентилокси, n-гексилокси, n-гептилокси, n-октилокси и т.п.

[0058]

"Циклоалкил" относится, например, к насыщенной моно-, би-, или трициклической углеводородной группе, имеющей 3-10 атомов углерода. Конкретные примеры "циклоалкила" включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, бицикло[2.1.0]пентил, бицикло[2.2.1]гептил, бицикло[2.2.2]октил и бицикло[3.2.1]октил, адамантил (также имеющий название трицикло[3.3.1.1^{3,7}]деканил) и т.п.

[0059]

"Алкинил" относится к, например, линейной или разветвленной алкинильной цепи, имеющей 2-8 атомов углерода, с одной или двумя тройными связями. Конкретные примеры "алкинила" включают этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1-метил-2-пропинил, 1-бутинил, 2-бутинил, 3-бутинил, 1-пентинил, 2-пентинил, 3-пентинил, 4-пентинил, 1-метил-4-пентинил и т.п. Предпочтительно алкинил имеет 2-6, более предпочтительно 2-4 атома углерода.

[0060]

"Арил" относится, например, к моно-, би-, или трициклическому ароматическому углеводороду, имеющему 6-14 атомов углерода. Конкретные примеры "арила" включают фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, 1-антрил, 2-антрил, 9-антрил, 1-фенантрил, 2-фенантрил, 3-фенантрил, 4-фенантрил, 10-фенантрил и т.п. В частности, фенил является предпочтительным.

[0061]

Примеры арильного фрагмента "арилалкила" включают такой же "арил", как описано выше. "Арилалкил" включает фенилметил (бензил), фенилэтил (фенетил), фенилпропил, фенилбутил, фенилпентил и т.п.

[0062]

"Гетероарил" относится к включающей 1-2 кольца ароматической гетероциклической группе, имеющей 1-4 гетероатома, выбранных из атомов азота, серы и кислорода, в кольце и состоящей из 5-10 кольцевых атомов. Конкретные примеры "гетероарила" включают фурил (например, 2-фурил, 3-фурил), тиенил (например, 2-тиенил, 3-тиенил), пирролил (например, 2-пирролил, 3-пирролил), имидазолил (например, 2-имидазолил, 4-имидазолил), пиразолил (например, 3-пиразолил, 4-пиразолил), триазолил (например, 1,2,4-триазол-3-ил, 1,2,4-триазол-5-ил, 1,2,3-триазол-4-ил), тетразолил (например, 5-тетразолил), оксазолил (например, 2-оксазолил, 4-оксазолил, 5-

оксазолил), изоксазолил (например, 3-изоксазолил, 4-изоксазолил, 5-изоксазолил), оксадиазолил (например, 1,3,4-оксадиазол-2-ил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), тиadiaзолил, изотиазолил (например, 3-изотиазолил, 4-изотиазолил, 5-изотиазолил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил), пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил), пиразинил (например, 2-пиразинил), бензимидазолил (например, 2-бензимидазолил, 4-бензимидазолил, 5-бензимидазолил, 6-бензимидазолил, 7-бензимидазолил), индазолил (например, 3-индазолил, 4-индазолил, 5-индазолил, 6-индазолил, 7-индазолил) и изохинолил (например, 1-изохинолил, 3-изохинолил, 4-изохинолил, 5-изохинолил, 6-изохинолил, 7-изохинолил, 8-изохинолил). Более предпочтительно, the примеры включают фурил (например, 2-фурил, 3-фурил), имидазолил (например, 2-имидазолил, 4-имидазолил), тиазолил (например, 2-тиазолил, 4-тиазолил, 5-тиазолил), пиридил (например, 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил), пиридазинил (например, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил) и пиримидинил (например, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил).

В качестве гетероарила в R^4 предпочтительными являются имидазолил, тиазолил, пиридил, пиридазинил и пиримидинил.

В качестве гетероарила в R^5 предпочтительным является фурил.

[0063]

"Насыщенная гетероциклическая группа" относится, например, к насыщенной гетероциклической группе, состоящей из 3-8 кольцевых атомов и имеющей 1-3 гетероатома, необязательно выбранных из группы, состоящей из атомов азота, серы и кислорода, которые могут быть одинаковыми или отличными друг от друга. Конкретные примеры "насыщенной гетероциклической группы" включают оксиранил, азетидинил (например, 2-азетидинил, 3-азетидинил), пирролидинил (например, 2-пирролидинил, 3-пирролидинил), пиперидинил (например, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил), пиперазинил (например, 2-пиперазинил, 3-пиперазинил), морфолинил (например, 2-морфолинил, 3-морфолинил), тиоморфолинил (например, 2-тиоморфолинил, 3-тиоморфолинил), тетрагидрофурил (2-тетрагидрофурил, 3-тетрагидрофурил) и тетрагидропиранил (2-тетрагидропиранил, 3-тетрагидропиранил, 4-тетрагидропиранил). Более предпочтительно примеры включают пиперидинил (например, 2-пиперидинил, 3-пиперидинил, 4-пиперидинил), тетрагидрофурил (2-тетрагидрофурил, 3-тетрагидрофурил) и тетрагидропиранил (2-тетрагидропиранил, 3-тетрагидропиранил, 4-тетрагидропиранил).

[0064]

Когда R^4 представляет собой алкильную группу, имеющую 1-6 атомов углерода, которая необязательно замещена насыщенной гетероциклической группой или циклоалкилом, указанная насыщенная гетероциклическая группа может быть такой же, как определено для "насыщенной гетероциклической группы" выше. Также, указанный циклоалкил включает такое же значение, как определено для "циклоалкила" выше.

[0065]

Когда R^4 представляет собой пиперидинил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксикарбонила и алкилкарбонила, указанный алкил может быть таким же, как определено для "алкила" выше. Также, указанный алкоксикарбонил может быть таким же, как определено для "алкоксикарбонила" выше, и указанный алкилкарбонил может быть таким же, как определено для "алкилкарбонила" выше.

[0066]

Когда R^5 представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксидной, алкоксидной, циклоалкильной, моноалкиламино, диалкиламино и галогенной, указанный алкокси может быть таким же, как определено для "алкокси" выше. Также, указанный циклоалкил может быть таким же, как определено для "циклоалкила" выше, указанный моноалкиламино может быть таким же, как определено для "моноалкиламино" выше, и указанный диалкиламино может быть таким же, как определено для "диалкиламино" выше.

[0067]

Когда R^5 представляет собой пиперидинил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и алкоксикарбонила, указанный алкил может быть таким же, как определено для "алкила" выше. Также, указанный алкоксикарбонил может быть таким же, как определено для "алкоксикарбонила" выше.

[0068]

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все комбинации заместителей, описанных в настоящей заявке. А именно, настоящее изобретение охватывает любую комбинацию заместителей, независимо выбранных из групп, перечисленных для каждого из R^1 , R^2 , R^3 и R^4 в общей формуле [1], и не ограничивается конкретными комбинациями, описанными в настоящей заявке.

Эффект изобретения

[0069]

Соединения по настоящему изобретению демонстрируют ингибирующую активность в отношении mPGES-1 и могут селективно ингибировать продукцию PGE2. Кроме того, соединения по настоящему изобретению ингибируют продукцию PGE2 в клетках собирательных трубочек почек, тем самым способствуя реабсорбции натрия и воды из мочи в кровь. Таким образом, ожидается, что соединения по настоящему изобретению будут иметь меньший побочный эффект, такой как гипонатриемия, поскольку они могут проявлять антидиуретическое действие, не влияя непосредственно на концентрацию натрия в плазме.

Описание вариантов осуществления

[0070]

Соединения по настоящему изобретению можно получить с использованием

известных соединений или промежуточных соединений, которые можно легко синтезировать из известных соединений, например, согласно описанным ниже методам, описанным ниже примерам или известным способам. При получении соединений по настоящему изобретению, если исходное вещество имеет заместитель, влияющий на реакцию, реакцию обычно осуществляют после предварительной защиты исходного вещества соответствующей защитной группой известными способами. После реакции защитную группу можно удалить известными методами.

[0071]

Аббревиатуры, используемые в настоящей заявке, имеют следующее значение:

DMF: N,N-диметилформамид

DMA: N,N-диметилацетамид

DME: 1,2-диметоксиэтан

DMSO: диметилсульфоксид

NMP: N-метилпирролидон

THF: тетрагидрофуран

MeOH: метанол

EtOH: этанол

CHCl₃: хлороформ

CH₂Cl₂: метиленхлорид

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

МС: масс-спектрометрия

ЖХМС: жидкостная хроматография/масс-спектрометрия

WSCD: 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид

НВТУ: О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуроний гексафторфосфат

НАТУ: 2-(1*H*-7-азабензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний гексафторфосфат

РуВОР: 1*H*-бензотриазол-1-илокситрипирролидинофосфоний гексафторфосфат

¹H-ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс

CDCl₃: дейтерированный хлороформ

J: константа взаимодействия

s: синглет

d: дублет

t: триплет

кв.: квартет

квинт.: квинтет

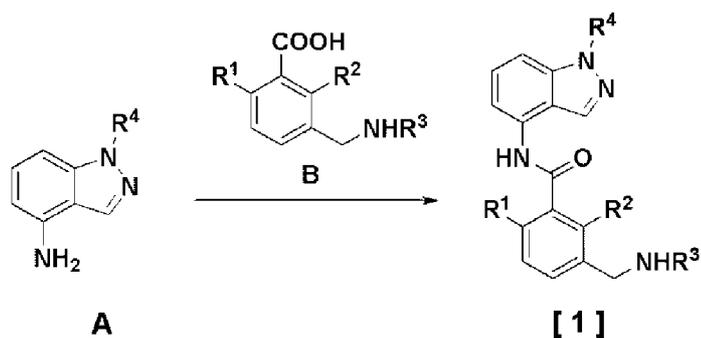
m: мультиплет

об/об: объем/объем

[0072]

Способ получения 1

[Химическая формула 2]



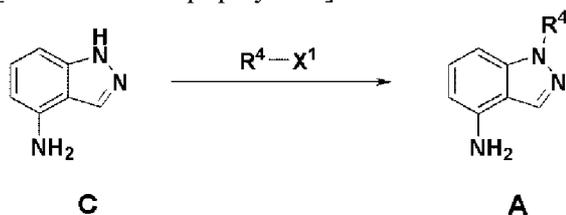
где R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют значение, определенное выше.

Эта реакция представляет собой конденсацию Соединения А с Соединением В, и ее можно осуществить как реакцию конденсации в соответствии со способом, известным в качестве такового. Путем взаимодействия Соединения А с карбоновокислотным Соединением В или его реакционноспособным производным можно синтезировать соединение [1] по настоящему изобретению. Примерами реакционноспособного производного соединения В могут быть галогенангидриды кислот (например, хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот), смешанные ангидриды кислот, имидазолиды, активные амиды и др., обычно используемые в реакции для конденсации амидов. Когда используют карбоновокислотное Соединение В, реакцию можно осуществить в диапазоне от -20°C до 100°C в присутствии или в отсутствие основания с использованием агента конденсации. Примеры агента конденсации, который можно использовать в этой реакции, включают 1,1'-оксалилдиимидазол, 1,1'-карбонилдиимидазол, WSCD, диэтилцианофосфоновую кислоту, HBTU, HATU и PyBOP. Примеры основания, которое можно использовать в этой реакции, включают органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N,N-диметиланилин, пиридин и 1,8-диазацикло[5.4.0]-7-ундецен. Растворитель, который можно использовать, не ограничивается при условии, что он не участвует в реакции. Примеры растворителя включают простые эфиры, такие как THF, 1,4-диоксан, диэтиловый эфир и DME, амиды, такие как DMF и DMA, нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил, углеводороды, такие как бензол и толуол, и галогенированные углеводороды, такие как CHCl_3 и CH_2Cl_2 , или их смесь. Также подходящим образом можно использовать добавки. Примеры добавок включают 1-гидроксибензотриазол и 1-гидрокси-7-азабензотриазол. Хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемого вещества, температуры реакции и т.д., диапазон от 10 минут до 24 часов обычно является подходящим. Что касается количества Соединения А и используемого агента конденсации, предпочтительным является, например, 1-3 моля на моль Соединения В. Количество используемого основания составляет, например, 1-10 эквивалентов, предпочтительно 1-4 эквивалента в расчете на Соединение В.

[0073]

Соединение А можно получить, например, в соответствии со следующим способом.

[Химическая формула 3]



где R^4 имеет значение, определенное выше; X^1 представляет собой удаляемую группу, такую как атом хлора, атом брома, атом иода или трифторметансульфонат.

[0074]

Когда R^4 представляет собой арил или гетероарил, Соединение А можно синтезировать из известного соединения, Соединения С (например, может быть синтезировано в соответствии со способом, описанным в WO2006/046031), и арилгалогенида или гетероарилгалогенида реакцией арилирования по Бухвальду с использованием медного катализатора, такого как иодид меди, и лиганда, такого как транс-1,2-циклогександиамин (J. Org. Chem. 2004, 69, 5578-5587; J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 7727-7729). В этой реакции сочетания, в дополнение к вышеуказанным реагентам, реакцию осуществляют в присутствии карбоната щелочного металла (например, карбоната натрия, карбоната калия, карбоната цезия и т.д.), фосфата щелочного металла (фосфата калия и т.д.), органического основания (триэтиламина, диизопропилэтиламина и т.д.), галогенида щелочного металла (хлорида лития, фторида цезия и т.д.) или гидроксида щелочного металла (гидроксида натрия и т.д.). Конкретные примеры растворителя должны быть выбраны в зависимости от типа используемых веществ, соединений и реагентов. Например, толуол, THF, 1,4-диоксан, DME, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, DMF, DMA, NMP или спирты, такие как MeOH, EtOH, изопропанол, трет-бутанол и т.д., и воду можно использовать отдельно или в виде смеси. Хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемых веществ, соединений и реагентов, она обычно находится в диапазоне от 0 до 200°C, предпочтительно от 60 до 150°C. Также, хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемых веществ и температуры реакции, диапазон от 30 минут до 24 часов обычно является подходящим.

[0075]

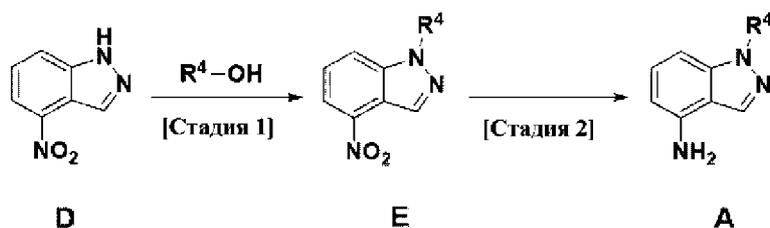
Когда R^4 представляет собой алкил, арилалкил, циклоалкил или насыщенную гетероциклическую группу, Соединение А можно синтезировать путем реакции N-алкилирования. Эту реакцию можно осуществить в соответствии с обычно используемыми способами. Например, реакцию можно осуществить в присутствии или в отсутствие основания в подходящем растворителе или без растворителя. Примеры оснований, которые можно использовать, включают пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат калия, бикарбонат натрия и т.д. Растворитель, который можно использовать, не ограничивается при условии, что он не участвует в реакции. Примеры растворителя включают простые эфиры, такие как THF и диэтиловый эфир, амиды, такие как DMF и DMA, нитрилы, такие как ацетонитрил и пропионитрил,

углеводороды, такие как бензол и толуол, воду или их смесь. Хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемого соединения и реагента, реакцию обычно осуществляют при 0-200°C, предпочтительно 30-150°C. Количество используемого основания составляет, например, 1-10 эквивалентов, предпочтительно 1-4 эквивалента в расчете на количество Соединения С. Хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемых веществ и температуры реакции, диапазон от 30 минут до 24 часов обычно является подходящим.

[0076]

Соединение А также можно получить в соответствии со следующим способом:

[Химическая формула 4]



где R⁴ представляет собой алкил, арилалкил или насыщенную гетероциклическую группу.

Стадия 1

В этой реакции используют типичный метод Мицунобу, исходя из известного Соединения D (например, синтезированного в соответствии со способом, описанным в J. Med. Chem., 2006, 49, 2339-2352), и реакцию можно осуществить в соответствии с способами, известными как реакция Мицунобу. В качестве репрезентативных условий реакции, Соединение E можно синтезировать путем взаимодействия Соединения D со спиртом при температуре от 0°C до комнатной температуры в присутствии трифенилфосфина и диэтилазодикарбоксилата в подходящем растворителе, таком как THF, 1,4-диоксан или DMF. Диэфиры азодикарбоновой кислоты включают ди-трет-бутилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат и т.п., в дополнение к диэтилазодикарбоксилату. Хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемых веществ, соединений и реагентов, она обычно находится в диапазоне от 0 до 200°C, предпочтительно от 0°C до комнатной температуры. Хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемых веществ и температуры реакции, обычно диапазон от 30 минут до 24 часов является подходящим.

Стадия 2

Эта реакция представляет собой восстановление Соединения E до ароматического амина, и ее можно осуществить обычно используемыми способами. Например, эту реакцию можно осуществить следующими способами: каталитическое восстановление водородом в подходящем растворителе с использованием соединения E и катализатора, включающего никель Ренея, палладий, родий, платину и т.д.; гидридное восстановление с использованием литийалюминийгидрида и т.д.; восстановление железом с

использованием восстанавливающего железного реагента и хлорида аммония и т.д.; использование цинкового порошка и уксусной кислоты и т.д. Другие способы включают использование сульфидов, таких как гидросульфит натрия, или восстановления с использованием формиата аммония или гидразина в присутствии металлического катализатора, такого как палладий на углеводе. Примеры растворителя включают толуол, THF, 1,4-диоксан, DME, этилацетат, ацетон, ацетонитрил, DMF или спирты, такие как MeOH, EtOH, трет-бутанол, и воду, которые можно использовать отдельно или в виде смеси. Хотя температура реакции варьируется в зависимости от типа используемых соединений и реагентов, она обычно находится в диапазоне от 0 до 300°C, предпочтительно от 20 до 150°C.

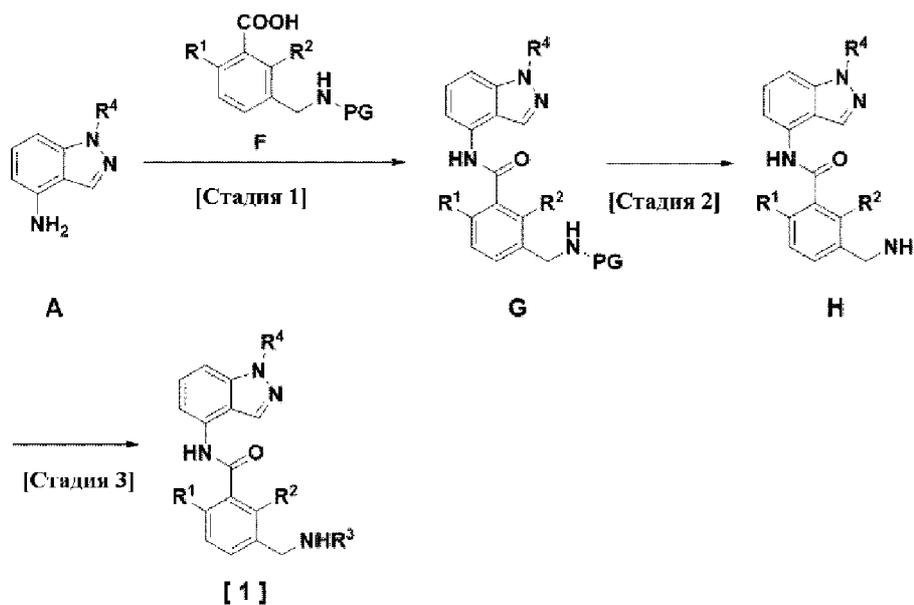
[0077]

Соединение В можно получить, например, в соответствии со способом, описанным в WO2011/048004.

[0078]

Способ получения 2

[Химическая формула 5]



где, R^1 , R^2 , R^3 , R^4 имеют значение, определенное выше; PG представляет собой защитную группу.

Стадия 1

Эта реакция представляет собой конденсацию Соединения А с Соединением F. Соединение G можно получить в соответствии с способом получения 1.

Стадия 2

Эта реакция представляет собой снятие защиты аминогруппы Соединения G. Соединение H можно синтезировать в соответствии со способами, известными как реакции снятия защиты аминогрупп. Хотя защитные группы для аминогруппы не ограничиваются при условии, что они не влияют на реакцию, они включают карбаматы, такие как трет-бутоксикарбонильная группа и бензилоксикарбонильная группа, а также

группы, описанные в литературе (например, Green's Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Edition, A John Wiley & Sons, Inc. publication), которые обычно используют для защиты аминогрупп. Снятие защиты можно осуществить в подходящем растворителе в кислотных условиях с использованием хлористоводородной кислоты, кислоты Льюиса, трифторуксусной кислоты и т.д. Снятие защиты также можно осуществить путем гидрогенолиза в присутствии катализатора, такого как палладий.

Стадия 3

Эта реакция представляет собой амидирование или сульфонамидирование Соединения Н. Соединение [1] по настоящему изобретению можно получить в соответствии со Стадией 1 в Способе получения 2.

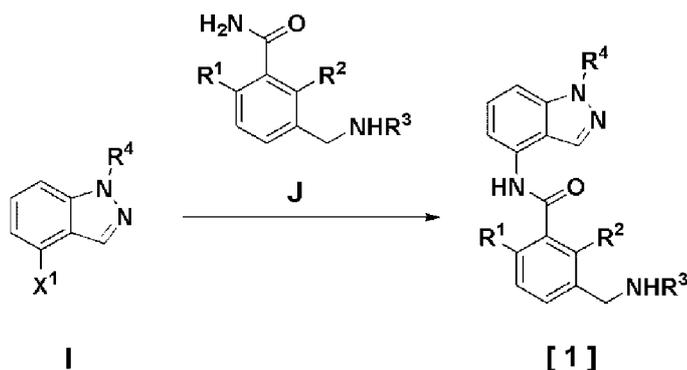
[0001]

Соединение F можно получить в соответствии со способами, описанными в литературе (например, WO2011/048004; Tetrahedron Letters, 1993, 34, 6263-6264).

[0080]

Способ получения 3

[Химическая формула 6]



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и X^1 имеют значение, определенное выше.

Эта реакция представляет собой палладий- или медь-катализируемое сочетание Соединения I с Соединением J. Реакцию осуществляют известными способами. Растворители, которые можно использовать, не ограничиваются при условии, что они не участвуют в реакции, и примеры растворителя включают углеводороды, так как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан и THF, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, воду или их смесь. Реакцию осуществляют в присутствии основания при температуре в пределах от 20 до 200°C, предпочтительно от 60 до 150°C, и при необходимости можно использовать микроволновой нагрев. Примеры палладиевого катализатора, который можно использовать, включают трис(дибензилиденацетон)(хлороформ) дипалладий(0), трис(дибензилиденацетон) дипалладий(0) и ацетат палладия(II) и т.д. Подходящее количество такого палладиевого катализатора находится в диапазоне 0,001-0,3 моля на моль Соединения I. Примеры лиганда палладиевого катализатора, который можно использовать, включают 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен, 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантен, 2-

дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, (\pm)-2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1-бифенил, 2-(ди-трет-бутилфосфино), бис[2-(дифенилфосфино)фенил]эфир и т.д. Примеры медного катализатора, который можно использовать, включают иодид меди и т.д. Примеры основания, которое можно использовать, включают карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат натрия, бикарбонат натрия, карбонат калия и карбонат цезия, гидроксиды щелочных металлов, такие как гидроксид натрия, фосфаты щелочных металлов, такие как фосфат калия, органические основания, такие как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин и т.д., и галогениды щелочных металлов, такие как хлорид лития, фторид цезия и т.д. Количество основания, которое можно использовать, находится в диапазоне 1-10 эквивалентов, предпочтительно 1-4 эквивалентов в расчете на Соединение I. Хотя время реакции варьируется в зависимости от типа используемых веществ, температуры реакции и т.д., обычно диапазон от 10 минут до 24 часов является подходящим.

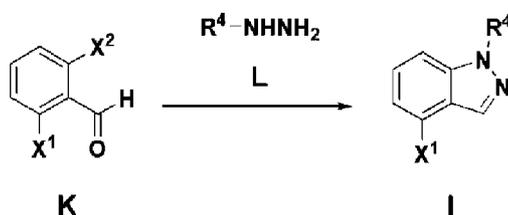
[0081]

Соединение J можно получить, например, путем конденсации Соединения В, описанного в Способе получения 1, с аммиаком.

[0082]

Соединение I можно получить, например, в соответствии со способом, описанным в литературе (например, J. Org. Chem., 2009, 74, 9539; WO 2009/117626), с использованием бензальдегидного производного K и гидразинового производного L, которое является коммерчески доступным, или можно получить известными способами, как показано ниже. Примеры растворителей, которые можно использовать, не ограничиваются при условии, что они не участвуют в реакции. Например, растворители включают углеводороды, так как толуол и ксилол, простые эфиры, такие как 1,4-диоксан и THF, амиды, такие как DMF, DMA и NMP, или спирты, такие как MeOH, EtOH, трет-бутанол и т.д., которые можно использовать отдельно или в виде смеси. Хотя температура реакции варьируется в зависимости от используемых соединений и реагентов, она обычно находится в диапазоне от 0 до 300°C, предпочтительно от 20 до 150°C.

[Химическая формула 7]

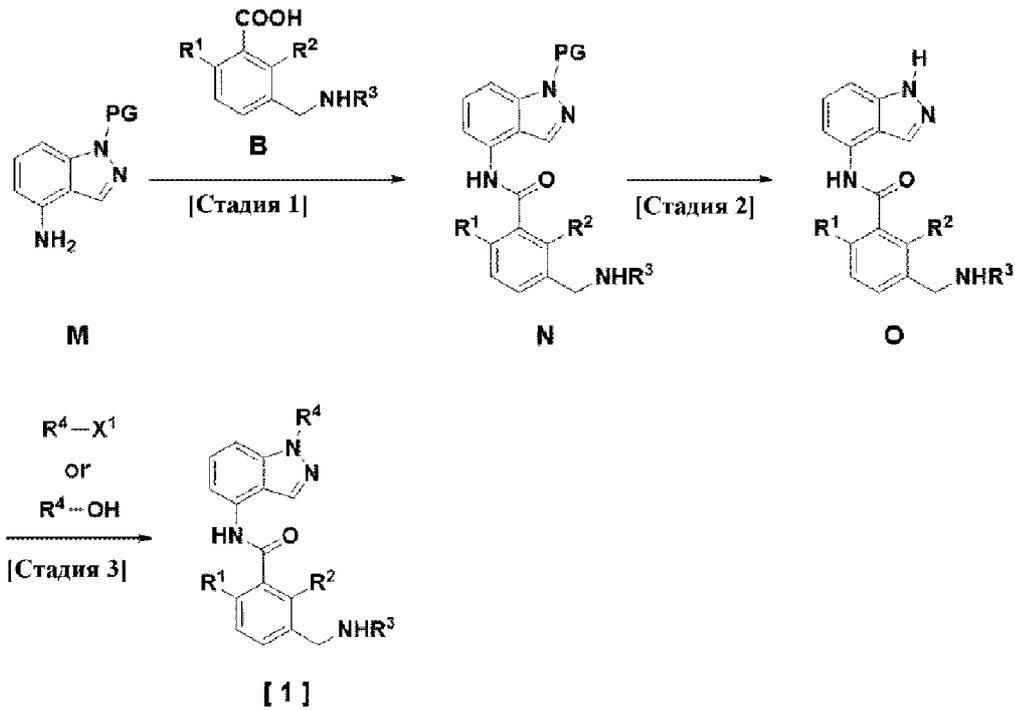


где R^4 и X^1 имеют значение, определенное выше; X^2 представляет собой удаляемую группу, такую как фтор, хлор или бром.

[0083]

Способ получения 4

[Химическая формула 8]



где R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и X^1 имеют значение, определенное выше; PG представляет собой защитную группу.

Стадия 1

Эта реакция представляет собой конденсацию Соединения М с Соединением В. Соединение N можно получить в соответствии со Способом получения 1.

Стадия 2

Эта реакция представляет собой снятие защиты Соединения N, и ее можно осуществить в соответствии со Стадией 2 в Способе получения 2.

Стадия 3

Эта реакция представляет собой введение R^4 по атому азота в 1-положении индазольного кольца Соединения O. Соединение [1] по настоящему изобретению можно получить в соответствии со способом, описанным выше для Соединения А.

[0084]

Соединение М можно получить в соответствии со способом, описанным в литературе (например, US2010/0063066; WO2004/046133).

[0085]

Хотя соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве фармацевтического средства, соединения также можно использовать в форме фармацевтически приемлемых солей известными способами. Примеры таких солей включают соли с минеральными кислотами, такими как хлористоводородная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и соли с органическими кислотами, такими как уксусная кислота, лимонная кислота, винная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, *p*-толуолсульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота и метансульфоновая кислота.

[0086]

Например, соль соединения с хлористоводородной кислотой можно получить растворением соединения в растворе хлористого водорода в спирте, в этилацетате или в диэтиловом эфире.

[0087]

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут образовывать сольваты путем включения молекул растворителя, когда их оставляют на воздухе или перекристаллизовывают. Такой сольват входит в объем соли по настоящему изобретению. Примеры сольватов включают сольват с молекулами метанола, этанола, изопропилового спирта, бутанола, диметилсульфоксида, ацетонитрила и т.д., а также гидрат.

[0088]

Некоторые из соединений по настоящему изобретению могут иметь асимметричный углерод, и все соответствующие оптические изомеры и их смеси включены в настоящее изобретение. Оптические изомеры могут быть получены, например, путем оптического разделения из их рацематов известным способом с использованием оптически активных кислот (например, винной кислоты, дибензоилвинной кислоты, миндальной кислоты, 10-камфорсульфоновой кислоты и т.д.) на основании их основности, или используя заранее полученное оптически активное соединение в качестве исходного вещества. Кроме того, оптические изомеры также можно получить путем оптического разделения с использованием хиральной колонки или путем асимметричного синтеза.

[0089]

Соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль обладает ингибирующей mPGES-1 активностью, как показано в примерах испытаний ниже.

[0090]

Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет ингибитор mPGES-1, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0091]

Также, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ ингибирования активности mPGES-1, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0092]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в ингибировании mPGES-1.

[0093]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически

приемлемой соли для получения ингибитора mPGES-1s.

[0094]

Кроме того, соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль обладает ингибирующей mPGES-1 активностью. Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет ингибитор продукции PGE₂, содержащий соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0095]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ ингибирования продукции PGE₂, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0096]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в ингибировании продукции PGE₂.

[0097]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения ингибитора продукции PGE₂.

[0098]

Поскольку соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль обладает ингибирующей mPGES-1 активностью и ингибирует продукцию PGE₂, его можно использовать, например, для профилактики или лечения заболевания, в которое вовлечен mPGES-1, заболевания, в которое вовлечен PGE₂, или заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточный рост эффекта.

[0099]

Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, которое предназначено для заболевания, в которое вовлечен mPGES-1.

[0100]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ профилактики или лечения заболевания, в которое вовлечен mPGES-1, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0101]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для

применения в профилактике или лечении заболевания, в которое вовлечен mPGES-1.

[0102]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения средства для профилактики или лечения заболевания, в которое вовлечен mPGES-1.

[0103]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, которое предназначено для заболевания, в которое вовлечен PGE2.

[0104]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ профилактики или лечения заболевания, в которое вовлечен PGE2, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0105]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в профилактике или лечении заболевания, в которое вовлечен PGE2.

[0106]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания, в которое вовлечен PGE2.

[0107]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, которое предназначено для заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточный рост эффекта.

[0108]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ профилактики или лечения заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточный рост эффекта, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0109]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет

соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемые соли для применения в профилактике или лечении заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточный рост эффекта.

[0110]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения средства для профилактики или лечения заболевания, которое, как ожидается, можно предотвратить или лечить путем обеспечения анальгетического, противовоспалительного или ингибирующего клеточный рост эффекта.

[0111]

Примеры заболеваний, при которых могут применяться соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли, включают заболевание, в которое вовлечен mPGES-1, такое как воспалительное заболевание кишечника (см., например, Непатентный документ 17), синдром раздраженной толстой кишки, мигрень, головная боль, люмбаго, стеноз поясничного отдела позвоночного канала, межпозвоночная грыжа, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, цервико-омо-брахиальный синдром, цервикальный спондилез, эндометриоз (см., например, Непатентный документ 18), аденомиоз, преждевременные роды, угроза преждевременных родов, дисменорея, гиперактивность мочевого пузыря, ночная полиурия (см., например, Непатентный документ 19), интерстициальный цистит, нейродегенеративное заболевание (например, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, амиотрофический боковой склероз, болезнь Паркинсона) (например, см. Непатентный документ 20), псориаз, ревматоидный артрит (например, см. Непатентные документы 21 и 22), ревматическая лихорадка, фибромиалгия, невралгия (например, см. Непатентный документ 23), комплексный регионарный болевой синдром, миофасциальные расстройства, вирусные инфекции (например, грипп, простуда, опоясывающий герпес, СПИД), бактериальные инфекции, грибковые инфекции, ожоговое поражение (см., например, Непатентный документ 24), воспаление и боль после операции, после травмы и после удаления зуба, злокачественные опухоли (например, рак толстой кишки, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы) (см., например, Непатентные документы 25, 26, 27), атеросклероз (см., например, Непатентный документ 28), инсульт (см., например, Непатентный документ 29), подагра, остеоартрит (см., например, Непатентные документы 30, 31), ювенильный артрит, тендосиновит, оссифицирующий лигаментоз, системная красная волчанка, васкулит, панкреатит, нефрит (см., например, Непатентный документ 32), конъюнктивит, ирит, склерит, увеит, заживление ран, дерматит, экзема, остеопороз, астма (см., например, Непатентный документ 33), хроническая обструктивная болезнь легких (см., например, Непатентный документ 34), фиброз легких (см. Непатентный документ 35), аллергические заболевания (см. Непатентный документ 36), семейный аденоматозный полипоз (см., например, Непатентный документ 37), склеродерма (см., например,

Непатентный документ 38), бурсит, фиброма матки, простатит, депрессия или боль при раке.

[0112]

Как показано в примерах испытаний ниже, поскольку соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль обладает супрессивным эффектом на объем мочи при никтурии, его можно использовать для профилактики или лечения никтурии, гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря, ночного энуреза, гиперплазии предстательной железы, центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, хронического простатита, интерстициального цистита или недержания мочи.

[0113]

Таким образом, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет средство для профилактики или лечения никтурии, содержащее соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль.

[0114]

Также, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет способ профилактики или лечения никтурии, включающий введение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли субъекту, нуждающемуся в этом.

[0115]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль для применения в профилактике или лечении никтурии.

[0116]

Кроме того, один вариант осуществления настоящего изобретения предоставляет применение соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли для получения средства для профилактики или лечения никтурии.

[0117]

Термин "субъект" относится к человеку или отличному от человека животному, у которого имеется или подозревается заболевание, в которое вовлечен mPGES-1 или PGE2. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом является млекопитающее. В одном варианте осуществления настоящего изобретения субъектом является человек.

[0118]

Когда соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде лекарственного средства, его вводят млекопитающим, включая человека, как таковое или в виде фармацевтической композиции, содержащей от 0,001% до 99,5%, предпочтительно от 0,1% до 90% соединения или его фармацевтически приемлемой соли в фармацевтически приемлемом нетоксичном и инертном носителе.

[0119]

Носитель может представлять собой один или несколько фармацевтически

приемлемых твердых, полутвердых или жидких разбавителей, наполнителей и других вспомогательных веществ для композиций. Фармацевтическую композицию по настоящему изобретению предпочтительно вводят в стандартной лекарственной форме. Фармацевтическую композицию можно вводить путем введения в ткани, перорального введения, внутривенного введения, местного введения (чрескожное введение, глазные капли, введение в внутрибрюшинную полость, внутригрудную полость и т.д.) или трансректального введения. Разумеется, композицию вводят в лекарственных формах, подходящих для этих способов введения.

[0120]

Дозу фармацевтического препарата предпочтительно корректируют с учетом таких условий, как возраст, масса тела, тип и тяжесть заболевания пациента, путь введения, тип соединения по настоящему изобретению, является ли оно солью или нет, и тип соли. Как правило, количество активного ингредиента, соединения по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, для взрослых в случае перорального введения находится в пределах от 0,01 мг до 5 г/день на взрослого субъекта, предпочтительно от 1 мг до 500 мг/день на взрослого субъекта. В некоторых случаях может быть достаточно меньшего количества или может потребоваться большее количество. Обычно дозу можно вводить один раз в день или можно разделить и вводить несколько раз в день, или в случае внутривенного введения можно обеспечить быстрое или устойчивое введение дозы в течение 24 часов.

[0121]

Один или нескольких атомов водорода, углерода и/или других атомов в соединении по настоящему изобретению могут быть замещены их изотопом. Примеры таких изотопов включают ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{123}I и ^{36}Cl , т.е. изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, йода и хлора. Соединения, представленные общей формулой [1], включают соединения, замещенные таким изотопом. Соединение, замещенное таким изотопом, также полезно в качестве фармацевтического средства и включает все радиоактивно меченные соединения, представленные общей формулой [1].

[0122]

Настоящее изобретение описано более подробно со ссылкой на, но не ограничиваясь этим, следующие Ссылочные примеры, Примеры, и Примеры испытаний.

[0123]

МС измеряли методом ЖХМС. В качестве способа ионизации использовали ESI. Наблюдаемое значение масс-спектрометрии выражено в m/z.

[0124]

Условия измерений для ЖХМС являются следующими.

Устройство: система ACUITY UPLC MS/PDA (Waters)

Масс-спектрометр: МС-детектор Waters 3100

Детектор с фотодиодной матрицей: детектор ACUITY PDA (длина волны УФ-

детекции: 210-400 нм)

Колонка: Acuity VEN C₁₈, 1,7 мкм, 2,1 × 50 мм

Скорость потока: 0,5 мл/мин

Температура колонки: 40°C

Растворитель;

А: 0,1% муравьиной кислоты/Н₂О (об/об; то же ниже)

В: 0,1% муравьиной кислоты/ацетонитрил

Наблюдаемое значение масс-спектрометрии выражено в m/z.

[0125]

Спектр ¹H ЯМР получали с использованием спектрометра ядерного магнитного резонанса JNM-ECS400 (JEOL RESONANCE Ltd.). Наблюдаемые пики показаны как значения химического сдвига δ (м.д.) (с=синглет, д=дублет, т=триплет, кв.=квартет, шир.с=широкий синглет, м=мультиплет, дд=двойной дублет, дт=двойной триплет).

[0126]

Соединения, описанные в настоящей заявке, были названы с использованием программы наименований ACD/NAME (зарегистрированная торговая марка, Advanced Chemistry Development Inc.) в соответствии с правилами IUPAC, или ChemBioDraw (версия 14.0, Cambridge Soft), или названы в соответствии с номенклатурой IUPAC.

[0127]

Ссылочный пример 1: 2-Хлор-5-(циклопропанкарбониламино)метил]бензойная кислота

Стадия 1: Метил-5-(аминометил)-2-хлорбензоат гидрохлорид

Метил-5-(бромметил)-2-хлорбензоат (10,2 г) (синтезированный в соответствии со способом, описанным в WO2010/132999) растворяли в MeOH (15 мл) и добавляли 20% аммиака/MeOH (об/об, 40 мл) и смесь перемешивали при 80°C в течение 30 мин в герметично закрытой пробирке. Реакционный раствор доводили до комнатной температуры, а затем концентрировали при пониженном давлении и остаток подкисляли добавлением 2 N хлористоводородной кислоты. Водный слой промывали один раз этилацетатом и pH доводили до 7-8 насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаточное желтое масло (2,0 г) растворяли в MeOH (10 мл), добавляли 2 N раствор хлористоводородной кислоты (6 мл) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение 5 мин. MeOH удаляли при пониженном давлении и остаток отверждали с использованием гексана-этилацетата, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (1,7 г) в виде бледно-желтого порошка.

Стадия 2: Метил-2-хлор-5-[(циклопропанкарбониламино)метил]бензоат

Метил-5-(аминометил)-2-хлорбензоат гидрохлорид (1,2 г) суспендировали в THF (25 мл), добавляли N,N-диизопропилэтиламин (2,6 мл) и смесь перемешивали при охлаждении льдом. К смеси медленно добавляли циклопропанкарбонилхлорид (0,55 мл)

по каплям. После перемешивания при этой же температуре в течение 1 часа к реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (813 мг) в виде белого порошка.

Стадия 3 2-Хлор-5-[(циклопропанкарбониламино)метил]бензойная кислота

К метил-2-хлор-5-[(циклопропанкарбониламино)метил]бензоату (813 мг) добавляли MeOH (15 мл) и 1 N раствор гидроксида натрия (15 мл) и смесь перемешивали при 60°C. Через 1 час реакционный раствор доводили до комнатной температуры и MeOH удаляли при пониженном давлении. К остатку добавляли воду, затем смесь перемешивали при охлаждении льдом и использовали 2 N раствор хлористоводородной кислоты для доведения pH смеси до pH 2-3. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении при 80°C с получением указанного в заголовке соединения (690 мг) в виде белого порошка.

[0128]

Ссылочный пример 2: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензойная кислота

В соответствии со способом, описанным в Ссылочном примере 1, используя пивалоилхлорид вместо циклопропанкарбонилхлорида на стадии 2, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка,

[0129]

Ссылочный пример 3: 3-[(Циклопропанкарбониламино)метил]-2,6-дифторбензойная кислота

К смеси N-(гидроксиметил)циклопропанкарбоксамид (2,76 г) (синтезированный в соответствии со способом, описанным в Synthesis, 2009, 3, 495) и 2,6-дифторбензойной кислоты (1,72 г) добавляли концентрированную серную кислоту (15 мл). Смесь перемешивали при 60°C в течение 20 часов. Реакционный раствор выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (0,80 г) в виде белого порошка.

[0130]

Ссылочный пример 4: 2-Хлор-5-[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил}бензойная кислота

2,2,2-Трифтор-N-(гидроксиметил)ацетамид (3,2 г) (синтезированный в соответствии со способом, описанным в Synthesis, 2009, 495-501) растворяли в концентрированной серной кислоте (20 мл) и смесь перемешивали при охлаждении льдом. К смеси добавляли 2-хлорбензойную кислоту (3,1 г) и смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционный раствор выливали в ледяную воду (100 мл), интенсивно перемешивали и осажденное твердое вещество отфильтровывали и тщательно промывали водой. Полученное твердое вещество промывали толуолом-метилэтилкетон (7:1) с получением указанного в заголовке соединения (2,2 г) в виде белого порошка.

[0131]

Ссылочный пример 5: 4-Амино-1H-индазол

2-Метил-3-нитро-анилин (30 г) растворяли в уксусной кислоте (450 мл) и смесь перемешивали при охлаждении льдом. Добавляли по каплям водный раствор (100 мл) нитрита натрия (20,4 г) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 дня. После удаления уксусной кислоты при пониженном давлении к полученному твердому веществу добавляли воду (100 мл) и смесь перемешивали в течение некоторого времени и осажденное твердое вещество отфильтровывали. Твердое вещество сушили при пониженном давлении, промывали хлороформом и сушили с получением 4-нитро-1H-индазола (22,1 г). К раствору 4-нитро-1H-индазола (10 г) в MeOH (100 мл) - THF (50 мл) добавляли 5% палладий на углеводе (1,5 г) и смесь перемешивали интенсивно в течение ночи при 0,3 МПа в атмосфере водорода. Реакционный раствор фильтровали через целит и маточный раствор концентрировали при пониженном давлении. Полученное твердое вещество промывали смесью гексан-этилацетат (1:1) и отфильтровывали. Твердое вещество сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (6,8 г).

[0132]

Ссылочный пример 6: 5-Бром-2-(метоксиметил)пиридин

К раствору (5-бром-2-пиридил)метанола (200 мг) в THF (5 мл) медленно добавляли гидрид натрия (содержание 60%, 51 мг) при охлаждении льдом и смесь перемешивали при этой же температуре в течение 30 минут. Затем добавляли иодметан (80 мкл), и смесь перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционный раствор доводили до комнатной температуры, а затем добавляли ледяную воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (155 мг) в виде желтого масла.

[0133]

Ссылочный пример 7: 5-Бром-2-(2-фторпропан-2-ил)пиридин

Раствор 2-(5-бром-2-пиридил)пропан-2-ола (133 мг) в CH₂Cl₂ (3 мл) охлаждали до -78°C и добавляли бис(2-метоксиэтил)аминсульфатрифторид (264 мкл), затем смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. К реакционному раствору медленно добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом магния и растворитель удаляли. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке

соединения (88 мг) в виде бесцветного масла.

[0134]

Пример 1: 2-Хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

[Стадия 1] 4-Амино-1-(4-трифторметилфенил)-1H-индазол

К суспензии 4-амино-1H-индазола (50 мг), иодид меди (I) (7 мг) и трикалий фосфата (159 мг) в 1,4-диоксане (1 мл) добавляли 4-иодбензотрифторид (112 мг) и транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (26 мг) и смесь перемешивали при 100°C в атмосфере аргона. Через 18 часов реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (74 мг).

MS (ESI+) m/z 278 (M+H)⁺

[Стадия 2] 2-Хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

К раствору 2-хлор-5-[(циклопропанкарбониламино)метил]бензойной кислоты (30 мг), NATU (64 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (61 мкл) в DMF (1 мл) добавляли 4-амино-1-(4-трифторметилфенил)-1H-индазол (36 мг) при комнатной температуре и смесь перемешивали в течение ночи при этой же температуре. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (60 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 4,35 (2H, д), 7,40 (1H, дд), 7,53-7,57 (3H, м), 7,75 (1H, д), 7,89 (1H, д), 7,95 (2H, д), 8,05 (2H, м), 8,66-8,69 (2H, м), 10,89 (1H, с).

[0135]

Пример 2: 2-Хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]-N-(1-фенил-1H-индазол-4-ил)бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя иодбензол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,67-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 4,35 (2H, д), 7,38-7,61 (8H, м), 7,76 (2H, д), 7,83 (1H, д), 8,57 (1H, с), 8,68 (1H, т), 10,84 (1H, с).

[0136]

Пример 3: 2-Хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 3-

иодбензотрифторид вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 4,35 (2H, д), 7,40 (1H, дд), 7,53-7,57 (3H, м), 7,67 (1H, д), 7,78 (1H, д), 7,83-7,90 (2H, м), 8,06 (1H, с), 8,14 (1H, д), 8,65-8,69 (2H, м), 10,88 (1H, с).

[0137]

Пример 4: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 3-иодпиридин вместо 4-иодбензотрифторида, получали 2-хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид в виде белого порошка. Полученное соединение суспендировали в MeOH (0,5 мл) и добавляли 2 N раствор хлористоводородной кислоты (1 эквивалент). Смесь перемешивали, затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток отверждали диэтиловым эфиром-MeOH, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (17 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 4,35 (2H, д), 7,40 (1H, дд), 7,51-7,57 (3H, м), 7,67-7,69 (2H, м), 7,88 (1H, д), 8,28 (1H, м), 8,64 (1H, дд), 8,66 (1H, м), 7,67-7,69 (2H, м), 7,88 (1H, д), 8,28 (1H, м), 8,64 (1H, дд), 8,66 (1H, с), 8,69 (1H, т), 9,06 (1H, д), 10,89 (1H, с).

[0138]

Пример 5: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 4-иодпиридин вместо 4-иодбензотрифторида, получали 2-хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид в виде белого порошка. Полученное соединение суспендировали в MeOH (1,5 мл) и добавляли 2 N раствор хлористого водорода/MeOH (1 эквивалент). Смесь перемешивали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отверждали диэтиловым эфиром-MeOH, фильтровали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

[0139]

Пример 6: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 4-иодтолуол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0140]

Пример 7: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(3-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 3-иодтолуол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 2,43 (3H, с), 4,33 (2H, д), 7,22 (1H, д), 7,40 (1H, дд), 7,45-7,49 (2H, м), 7,53-7,61 (5H, м), 7,84 (1H, д), 8,56 (1H, с), 8,69 (1H, т), 10,84 (1H, с).

[0141]

Пример 8: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, использовали 2-иодпиридин вместо 4-иодбензотрифторида и получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 446 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 4,35 (2H, д), 7,31-7,35 (1H, м), 7,40 (1H, дд), 7,54-7,58 (3H, м), 7,88 (1H, д), 8,00-8,02 (2H, м), 8,54-8,59 (2H, м), 8,64 (1H, с), 8,69 (1H, т), 10,87 (1H, с).

[0142]

Пример 9: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(2-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 2-иодтолуол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0143]

Пример 10: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 5-бром-2-метилпиридин вместо 4-иодбензотрифторида, получали 2-хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид в виде белого порошка. Полученное соединение суспендировали в MeOH (0,5 мл), и добавляли 2 N раствор хлористоводородной кислоты (1 эквивалент). Смесь перемешивали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отверждали диэтиловым эфиром-MeOH, фильтровали, сушили и получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 460 (M+H)⁺

[0144]

Пример 11: 2-Хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 3-бром-5-(трифторметил)пиридин вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 4,35 (2H, д), 7,40 (1H, дд), 7,55-7,59 (3H, м), 7,76 (1H, д), 7,90 (1H, д), 8,55 (1H, т), 8,68 (1H, м), 8,71 (1H, с), 9,02 (1H, д), 9,39 (1H, д), 10,91 (1H, с).

[0145]

Пример 12: 2-Хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 5-бром-2-(трифторметил)пиридин вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 514 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,70 (4H, м), 1,61 (1H, м), 4,35 (2H, д), 7,40 (1H, дд), 7,55-7,59 (3H, м), 7,83 (1H, д), 7,91 (1H, д), 8,11 (1H, д), 8,52 (1H, д), 8,68 (1H, т), 8,72 (1H, с), 9,28 (1H, д), 10,92 (1H, с).

[0146]

Пример 13: 2-Хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]-N-[1-(2-метоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 2-броманизол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 475 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 0,66-0,71 (4H, м), 1,61 (1H, м), 3,77 (3H, с), 4,36 (2H, д), 6,97 (1H, д), 7,15 (1H, т), 7,32 (1H, д), 7,33-7,43 (3H, м), 7,51-7,58 (3H, м), 7,75 (1H, д), 8,49 (1H, с), 8,68 (1H, с), 10,79 (1H, с).

[0147]

Пример 14: N-[1-(4-трет-бутилфенил)-1H-индазол-4-ил]-2-хлор-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 1-бром-4-трет-бутилбензол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺

[0148]

Пример 15: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[циклопропилкарбонил)амино]метил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 2-хлор-6-иодтолуол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

[0149]

Пример 16: 3-{[(Циклопропилкарбонил)амино]метил}-2,6-дифтор-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 1, используя 3-иодбензотрифторид вместо 4-иодбензотрифторида на стадии 1 и используя 3-[(циклопропанкарбониламино)метил]-2,6-дифторбензойную кислоту вместо 2-хлор-5-[(циклопропанкарбониламино)метил]бензойной кислоты на стадии 2, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

[0150]

Пример 17: 2-Хлор-5-{[(трифторацетил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

К суспензии 2-хлор-5-{[(2,2,2-трифторацетил)амино]метил}бензойной кислоты (1,01 г) в CH₂Cl₂-THF (2:1) (15 мл) добавляли каталитическое количество DMF и затем медленно добавляли по каплям оксалилхлорид (907 мкл) при перемешивании при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток сушили при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (5 мл) и добавляли по каплям раствор 4-амино-1-(4-трифторметилфенил)-1H-индазола (777 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (1,46 мл) в THF (20 мл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивали в течение 1 часа. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,2 г) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

[0151]

Пример 18: 5-(Аминометил)-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Стадия 1 5-(Аминометил)-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

К раствору 2-хлор-5-{[(трифторацетил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]индазол-4-ил}бензамида (200 мг) в MeOH (4 мл)-воде (1 мл) добавляли карбонат калия (256 мг) и смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов. После удаления растворителя при пониженном давлении к остатку добавляли воду и

смесь перемешивали в течение некоторого времени. Нерастворимое твердое вещество отфильтровывали и сушили при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (156 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 445 (M+H)⁺

Стадия 2 5-[(Ацетиламино)метил]-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

К раствору 5-(аминометил)-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]индазол-4-ил}бензамида (20 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (19 мкл) в THF (2 мл) добавляли по каплям ацетилхлорид (32 мкл) при охлаждении льдом и смесь перемешивали в течение 10 минут. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток отверждали гексаном-этилацетатом, отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (19 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺

[0152]

Пример 19: 2-Хлор-5-[(пропаноиламино)метил]-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 18, используя пропионилхлорид вместо ацетилхлорида на стадии 2, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 501 (M+H)⁺

[0153]

Пример 20: 2-Хлор-5-[(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя 3,3-диметилбутирилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0154]

Пример 21: 2-Хлор-5-[(метоксиацетил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя метоксиацетилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

[0155]

Пример 22: 2-Хлор-5-[(фенилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя бензоилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

[0156]

Пример 23: 2-Хлор-5-{[(циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя циклопропансульфонилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

[0157]

Пример 24: 2-Хлор-5-{[(N,N-диметилглицил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид гидрохлорид

К раствору N,N-диметилглицина (64 мг), HBTU (26 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (29 мкл) в DMF (0,5 мл) добавляли 5-(аминометил)-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид (25 мг), и смесь перемешивали в течение ночи. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением 2-хлор-5-{[(N,N-диметилглицил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамида (15 мг) в виде белого порошка. К раствору полученного соединения в MeOH (1 мл) добавляли 2 N водный раствор хлористоводородной кислоты (1 эквивалент) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток отверждали диэтиловым эфиром-MeOH с получением указанного в заголовке соединения (16 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

[0158]

Пример 25: 2-Хлор-5-({[(1-цианоциклопропил)карбонил]амино}метил)-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 1-цианоциклопропанкарбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 538 (M+H)⁺

[0159]

Пример 26: 2-Хлор-5-({[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино)метил]-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 1-

трифторметилциклопропан-1-карбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺

[0160]

Пример 27: 2-Хлор-5-({(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино)метил)-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 1-гидроксициклопропанкарбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

[0161]

Пример 28: 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 2,2-диметил-3-гидроксипропионовую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

[0162]

Пример 29: 2-Хлор-5-{{(циклобутилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя циклобутанкарбонилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

[0163]

Пример 30: 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя циклопентанкарбонилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

[0164]

Пример 31: 2-Хлор-5-{{(циклогексилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя циклогексанкарбонилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

[0165]

Пример 32: N-[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-

ил}карбамоил)бензил]трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-карбоксамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 1-адамантанкарбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 607 (M+H)⁺

[0166]

Пример 33: N-[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]тетрагидрофуран-2-карбоксамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя тетрагидрофуран-2-карбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0167]

Пример 34: N-[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]тетрагидрофуран-3-карбоксамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка, используя тетрагидрофуран-3-карбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0168]

Пример 35: 2-Хлор-5-[(N,N-диметил-β-аланил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 3-диметиламинопропионовую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

[0169]

Пример 36: трет-Бутил-4-[[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]карбамоил}пиперидин-1-карбоксилат

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя N-(трет-бутоксикарбонил)изонипекотиновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 656 (M+H)⁺

[0170]

Пример 37: 2-Хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[(3,3,3-трифторпропаноил)амино]метил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 3,3,3-трифторпропановую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

[0171]

Пример 38: 2-Хлор-5-{{(циклопропилацетил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя циклопропилуксусную кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

[0172]

Пример 39: 2-Хлор-5-{{транс-(4-гидроксициклогексил)карбонил}амино}метил)-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя транс-4-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

[0173]

Пример 40: 2-Хлор-5-{{цис-(4-гидроксициклогексил)карбонил}амино}метил)-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя цис-4-гидроксициклогексанкарбоновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

[0174]

Пример 41: 2-Хлор-5-{{(2-этил-2-гидроксибутаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 2-этил-2-гидроксимасляную кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0175]

Пример 42: 5-[(2-Бутиноиламино)метил]-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 2-бутиновую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺

[0176]

Пример 43: 5-[(Бутаноиламино)метил]-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя бутирилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде

белого порошка.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

[0177]

Пример 44: 2-Хлор-5-{[(фенилацетил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя фенилацетилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺

[0178]

Пример 45: N-[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]фуран-2-карбоксамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 18, используя 2-фууроилхлорид вместо ацетилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 539 (M+H)⁺

[0179]

Пример 46: 2-Хлор-5-{[(циклопентилацетил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя циклопентилуксусную кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

[0180]

Пример 47: 2-Хлор-5-{[(3-метоксипропаноил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 24, используя 3-метоксипропионовую кислоту вместо N,N-диметилглицина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺

[0181]

Пример 48: 2-Хлор-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(4-метоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Стадия 1: 4-Амино-1-(4-метоксифенил)-1H-индазол

В соответствии со способом, описанным на стадии 1 Примера 1, используя 4-броманизол вместо 4-иодбензотрифторида, получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного порошка.

Стадия 2: 2-Хлор-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(4-метоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

К суспензии 2-хлор-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензойной кислоты

(53 мг) в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли каталитическое количество DMF, и затем добавляли по каплям оксалилхлорид (33 мкл) при охлаждении льдом. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток сушили при пониженном давлении. Остаток растворяли в THF (1 мл), этот раствор добавляли по каплям к раствору 4-амино-1-(4-метоксифенил)-1H-индазола (32 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (144 мкл) в THF (2 мл) при охлаждении льдом, а затем смесь перемешивали в течение 18 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (47 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,13 (9H, c), 3,83 (3H, c), 4,31 (2H, д), 7,12-7,16 (2H, м), 7,37 (1H, дд), 7,42-7,50 (3H, м), 7,53 (1H, д), 7,61-7,65 (2H, м), 7,81 (1H, д), 8,18 (1H, т), 8,51 (1H, c), 10,81 (1H, c).

[0182]

Пример 49: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(3-метоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 3-броманизол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

[0183]

Пример 50: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 48, используя 4-амино-1-(4-трифторметилфенил)-1H-индазол вместо 4-амино-1-(4-метоксифенил)-1H-индазола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

[0184]

Пример 51: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 1-бром-4-(трифторметокси)бензол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

[0185]

Пример 52: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-метилпиримидин вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,13 (9H, с), 2,74 (3H, с), 4,31 (2H, д), 7,37 (1H, д), 7,54 (3H, м), 7,70 (1H, д), 7,88 (1H, д), 8,18 (1H, т), 8,68 (1H, с), 9,17 (1H, с), 10,89 (1H, с).

[0186]

Пример 53: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-((2,2-диметилпропаноил)амино)метил)бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 2-хлор-4-иодтолуол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

[0187]

Пример 54: 2-Хлор-5-((2,2-диметилпропаноил)амино)метил-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-метилпиримидин вместо 4-броманизола, получали 2-хлор-5-((2,2-диметилпропаноил)амино)метил-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензол (17 мг) в виде бледно-желтого порошка. Полученное соединение растворяли в этилацетате (0,5 мл), добавляли 4 N раствор хлористого водорода/этилацетат (1 эквивалент) и смесь перемешивали в течение 5 минут. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (17 мг) в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0188]

Пример 55: 2-Хлор-N-[1-(4-цианофенил)-1H-индазол-4-ил]-5-((2,2-диметилпропаноил)амино)метил)бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 4-бромбензонитрил вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 486 (M+H)⁺

[0189]

Пример 56: 2-Хлор-5-((2,2-диметилпропаноил)амино)метил-N-[1-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 3-бром-2-метилпиримидин вместо 5-бром-2-метилпиримидина, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0190]

Пример 57: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 3-бром-5-(трифторметил)пиридин вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

[0191]

Пример 58: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 4-бром-2-метилпиридин вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0192]

Пример 59: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 3-иод-6-метилпиридазин (синтезированный в соответствии со способом, описанным в EP2080761) вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,13 (9H, c), 2,65 (3H, c), 4,31 (2H, д), 7,37 (1H, д), 7,53 (2H, м), 7,62 (1H, т), 7,79 (1H, д), 7,91 (1H, д), 8,16-8,22 (2H, м), 8,52 (1H, д), 8,71 (1H, c), 10,91 (1H, c).

[0193]

Пример 60: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 3-бром-5-метилпиридин вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

[0194]

Пример 61: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(5-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 3-бром-5-метоксипиридин вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

[0195]

Пример 62: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[4-метокси-3-

(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 4-метокси-3-(трифторметил)бромбензол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0196]

Пример 63: 2-Хлор-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-метоксипиридин вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

[0197]

Пример 64: 2-Хлор-N-[1-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 3-бром-5-циклопропилпиридин (синтезированный в соответствии со способом, описанным в WO2008/091681) вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

[0198]

Пример 65: 2-Хлор-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(4-этоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 4-бромфенетол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

[0199]

Пример 66: 2-Хлор-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(3-этоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 3-бромфенетол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

[0200]

Пример 67: 2-Хлор-N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 4-бромвератрол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)⁺

[0201]

Пример 68: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[3-(пропан-2-илокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 1-бром-3-изопропоксибензол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 519 (M+H)⁺

[0202]

Пример 69: 2-Хлор-N-[1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 5-бром-2-циклопропилпиридин (синтезированный в соответствии со способом, описанным в WO2006/065215) вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

[0203]

Пример 70: 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 4-бром-2-циклопропилпиридин (синтезированный в соответствии со способом, описанным в WO2010/125082) вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

[0204]

Пример 71: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 1-бром-3-(трифторметокси)бензол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

[0205]

Пример 72: 2-Хлор-N-[1-(6-цианопиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-цианопиридин вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 487 (M+H)⁺

[0206]

Пример 73: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-

метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 4-бром-2-метоксипиридин вместо 5-бром-2-метилпиридина, соединение получали в виде светло-оранжевого порошка.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

[0207]

Пример 74: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[6-(метоксиметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 5-бром-2-(метоксиметил)пиридин вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевого порошка.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

[0208]

Пример 75: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 5-бром-2-гидроксиметилпиридин вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-оранжевого порошка.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

[0209]

Пример 76: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 4-бром-2,6-диметилпиридин вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺

[0210]

Пример 77: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-(трифторметил)пиридин вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

[0211]

Пример 78: 2-Хлор-5-[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[5-(метоксиметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 3-бром-5-(метоксиметил)пиридин (синтезированный в соответствии со способом, описанным в US5861423) вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого порошка.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

[0212]

Пример 79: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 1-бром-2-метил-4-(трифторметокси)бензол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0213]

Пример 80: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 2-бромтиазол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,13 (9H, с), 4,30 (2H, д), 7,37 (1H, д), 7,53 (2H, м), 7,64 (1H, т), 7,73 (1H, д), 7,93 (1H, д), 8,16 (1H, т), 8,30 (1H, д), 8,66 (1H, с), 10,94 (1H, с).

[0214]

Пример 81: 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 3-(дифторметокси)бромбензол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

[0215]

Пример 82: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-(трифторметокси)толуол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

[0216]

Пример 83: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 4-бромтиазол вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,10 (9H, с), 4,27 (2H, д), 7,33 (1H, д), 7,49 (3H, м), 7,73 (1H, д), 7,82 (1H, д), 8,12 (2H, м), 8,56 (1H, с), 9,26 (1H, д), 10,80 (1H, с).

[0217]

Пример 84: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[6-(2-метоксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 5-бром-2-(2-метоксипропан-2-ил)пиридин (синтезированный в соответствии со способом, описанным в WO 2006/048727) вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 534 (M+H)⁺

[0218]

Пример 85: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-(2-фторпропан-2-ил)пиридин вместо 4-броманизола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 522 (M+H)⁺

[0219]

Пример 86: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[6-(этоксиметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 54, используя 5-бром-2-(этоксиметил)пиридин (синтезированный в соответствии со способом, описанным в WO2011/051342) вместо 5-бром-2-метилпиридина, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺

[0220]

Пример 87: 2-Хлор-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[трифторацетил)амино]метил]бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-метилпиридин вместо 4-броманизол и используя 2-хлор-5-[[2,2,2-трифторацетил)амино]метил]бензойную кислоту вместо 2-хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензойной кислоты, получали 2-хлор-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[трифторацетил)амино]метил]бензамид (15 мг). Полученное соединение растворяли в этилацетате (0,5 мл), затем добавляли 4 N раствор хлористого водорода/этилацетата (1 эквивалент), и смесь перемешивали в течение 5 минут. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения (11 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

[0221]

Пример 88: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 48, используя 5-бром-2-

метилпиридин вместо 4-броманизола и используя 5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)бензойную кислоту (синтезированную в соответствии со способом, описанным в WO2011/048004) вместо 2-хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}}бензойной кислоты, получали 5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид. Полученное соединение растворяли в этилацетате (0,5 мл), добавляли 4 N раствор хлористого водорода/этилацетат (1 эквивалент) и затем смесь перемешивали в течение 5 минут. Осажденное твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением указанного в заголовке соединения в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Элементный анализ: C₂₇H₂₆F₃N₅O₂·HCl

Расчитанное значение (%) C: 59,40, H: 4,98, N: 12,83

Измеренные значения (%) C: 59,28, H: 4,68, N: 12,57

[0222]

Пример 89: 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(3-метоксибензил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Стадия 1: 1-[(3-Метоксифенил)метил]-4-нитро-1H-индазол

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в WO2011/079076. 4-Нитро-1H-индазол (48 мг), 3-метоксибензилхлорид (69 мг) и карбонат калия (61 мг) в DMF перемешивали при 70°C в течение 16 часов. Реакционный раствор доводили до комнатной температуры, а затем добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (15% этилацетата/гексан → 20% этилацетата/гексан) с получением 1-[(3-метоксифенил)метил]-4-нитро-1H-индазола (35 мг) из первой элюируемой фракции и 2-[(3-метоксифенил)метил]-4-нитро-2H-индазола (28 мг) из второй элюируемой фракции.

1-[(3-метоксифенил)метил]-4-нитро-1H-индазол: ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,74 (3H, с), 5,66 (2H, с), 6,72 (1H, с), 6,79 (2H, м), 7,26 (1H, м), 7,45 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,79 (1H, д, J=8,3 Гц), 8,14 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,68 (1H, с)

2-[(3-метоксифенил)метил]-4-нитро-2H-индазол: ¹H-ЯМР (CDCl₃): δ 3,79 (3 H, с), 5,63 (2H, с), 6,87 (1H, с), 6,90 (2H, м), 7,30 (1H, т, J=7,8 Гц), 7,41 (1H, т, J=8,3 Гц), 8,10 (1H, д, J=7,8 Гц), 8,18 (1H, д, J=7,3 Гц), 8,57 (1H, с)

Стадия 2: 4-Амино-1-[(3-метоксифенил)метил]-1H-индазол

Суспензию 1-[(3-метоксифенил)метил]-4-нитро-1H-индазола (35 мг), цинкового порошка (65 мг), MeOH (1 мл), THF (1 мл) и насыщенного водного раствора хлорида аммония (0,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 1,5 часа. Реакционный раствор доводили до комнатной температуры, а затем нерастворимое вещество отфильтровывали и маточный раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (22 мг) в виде желтого

твёрдого вещества.

MS (ESI+) m/z 254 (M+H)⁺

Стадия 3: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(3-метоксибензил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 48, используя 4-амино-1-[(3-метоксифенил)метил]-1H-индазол вместо 4-амино-1-(4-метоксифенил)-1H-индазола, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,12 (9H, c), 3,69 (3H, c), 4,29 (2H, д), 5,61 (2H, c), 6,73 (1H, д), 6,80 (1H, c), 6,81 (1H, д), 7,20 (1H, т), 7,35 (1H, м), 7,50 (3H, м), 7,73 (1H, д), 8,18 (1H, т), 8,32 (1H, c), 10,72 (1H, c).

[0223]

Пример 90: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метоксибензил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя 2-метоксибензилхлорид вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 505 (M+H)⁺

[0224]

Пример 91: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2,4,6-триметилбензил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя 2,4,6-триметилбензилхлорид вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

[0225]

Пример 92: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметил)бензил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, использовали 4-(трифторметил)бензилбромид вместо 3-метоксибензилхлорида с получением 1-[4-(трифторметил)бензил]-4-нитро-1H-индазола (65 мг) и 2-[4-(трифторметил)бензил]-4-нитро-2H-индазола (63 мг). В соответствии со способом, описанным на стадиях 2 и 3 в Примере 89, используя 1-[4-(трифторметил)бензил]-4-нитро-1H-индазол, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0226]

Пример 93: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметил)бензил]-2H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 92.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0227]

Пример 94: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя 3-(трифторметил)бензилбромид вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде светло-розового порошка.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

[0228]

Пример 95: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-фенилэтил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя 2-хлорэтилбензол вместо 3-метоксибензилхлорида, получали 1-(2-фенилэтил)-4-нитро-1H-индазол (32 мг) и 2-(2-фенилэтил)-4-нитро-2H-индазол (26 мг). В соответствии со способом, описанным на стадиях 2 и 3 Примера 89, используя 1-(2-фенилэтил)-4-нитро-1H-индазол, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

[0229]

Пример 96: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-фенилэтил)-2H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 95.

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

[0230]

Пример 97: 2-Хлор-N-(1-циклопентил-1H-индазол-4-ил)-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя циклопентилбромид вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,12 (9H, c), 1,68 (2H, м), 1,85 (2H, м), 1,95 (2H, м), 2,10 (2H, м), 4,28 (2H, д), 5,13 (1H, квинт.), 7,33 (2H, м), 7,45 (2H, м), 7,51 (1H, д), 7,70 (1H, д), 8,17 (1H, т), 8,26 (1H, c), 10,68 (1H, c).

[0231]

Пример 98: 2-Хлор-N-(1-циклогексил-1H-индазол-4-ил)-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя циклогексилбромид вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 467 (M+H)⁺

[0232]

Пример 99: 2-Хлор-N-[1-(циклобутилметил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя бромметилциклобутан вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 453 (M+H)⁺

[0233]

Пример 100: 2-Хлор-N-[1-(циклогексилметил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя бромметилциклогексан вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 481 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,01 (1H, м), 1,12 (9H, с), 1,10-1,29 (4H, м), 1,45 (2H, м), 1,53-1,67 (3H, м), 1,87 (1H, м), 4,22 (2H, д), 4,20 (2H, д), 7,34 (2H, м), 7,43 (2H, м), 7,51 (1H, д), 7,70 (1H, д), 8,25 (1H, с).

[0234]

Пример 101: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(3-фенилпропил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя (3-бромпропил)бензол вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 503 (M+H)⁺

[0235]

Пример 102: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя 2-бромпропан вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,12 (9H, с), 1,46 (6H, д), 2,29 (2H, д), 4,96 (1H, квинт.), 7,34 (2H, м), 7,45 (2H, м), 7,51 (1H, д), 7,70 (1H, д), 8,17 (1H, т), 8,27 (1H, д), 10,67 (1H, с).

[0236]

Пример 103: трет-Бутил-4-(4-[[2-хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}фенил]карбонил]амино}-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Стадия 1: трет-Бутил-4-(4-нитро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

Раствор 4-нитро-1H-индазола (100 мг), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (148 мг) и трифенилфосфина (241 мг) в THF (6 мл) перемешивали при

охлаждении льдом и добавляли по каплям 40% раствор диэтилазодикарбоксилата/толуол (масс/масс, 0,42 мл), затем смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (51 мг) в виде бледно-желтого порошка.

Стадия 2: трет-Бутил-4-(4-амино-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

К раствору трет-бутил-4-(4-нитро-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (51 мг) в MeOH (5 мл) - THF (5 мл) добавляли 5% палладий на углероде (20 мг) и смесь перемешивали при 0,3 МПа в атмосфере водорода. Через 4 ч реакционный раствор фильтровали через целит, и маточный раствор концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (43 мг) в виде бледно-желтого порошка.

Стадия 3: трет-Бутил-4-(4-{{(2-хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}фенил)карбонил}амино}}-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 48, используя трет-бутил-4-(4-амино-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат вместо 4-амино-1-(4-метоксифенил)-1H-индазола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 568 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,12 (9H, c), 1,42 (9H, c), 1,91 (4H, м), 3,23 (2H, м), 4,10 (2H, м), 4,29 (2H, д), 4,84 (1H, квинт.), 7,35 (2H, м), 7,44 (1H, c), 7,51 (2H, м), 8,17 (1H, м), 8,28 (1H, c), 10,68 (1H, c).

[0237]

Пример 104: 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 103, используя тетрагидро-2H-пиран-4-ол вместо трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 469 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,12 (9H, c), 1,89 (2H, м), 2,10 (2H, м), 3,56 (2H, т), 4,01 (2H, м), 4,30 (2H, д), 4,87 (1H, квинт.), 7,36 (2H, м), 7,45 (1H, c), 7,51 (2H, м), 7,71 (1H, д), 8,17 (1H, т), 8,29 (1H, c), 10,69 (1H, c).

[0238]

Пример 105: 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(тетрагидро-2H-пиран-2-илметил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя 2-(бромметил)тетрагидро-2H-пиран вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺

[0239]

Пример 106: N-[1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

Стадия 1: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорид

Раствор *трет*-бутил-4-(4-[[2-хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}фенил)карбонил]амино}-1H-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилата (41 мг) в этилацетате (2 мл) перемешивали при комнатной температуре и добавляли 4 N раствор хлористого водорода/этилацетат (2 мл), а затем смесь перемешивали в течение 1 часа. После удаления растворителя при пониженном давлении остаток отверждали диэтиловым эфиром-MeOH с получением указанного в заголовке соединения (32 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

Стадия 2: N-[1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

К раствору 2-хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(пиперидин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид гидрохлорида (13 мг) в THF (0,5 мл) добавляли пиридин (7 мкл) и смесь перемешивали при охлаждении льдом. К этому раствору добавляли по каплям ацетилхлорид (3 мкл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. К реакционному раствору добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (7 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

[0240]

Пример 107: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индазол-4-ил}бензамид гидрохлорид

В соответствии со способом, описанным в Примере 103, используя 2-морфолиноэтанол вместо трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилата, получали 2-хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-(морфолин-4-ил)этил]-1H-индазол-4-ил}бензамид (33 мг). Продукт растворяли в THF (1 мл), добавляли 2 N раствор хлористого водорода/MeOH (1 эквивалент), и затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растирали в порошок из диэтилового эфира-THF с получением указанного в заголовке соединения (29 мг) в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 498 (M+H)⁺

[0241]

Пример 108: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(4-фенилбутил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 103, используя 4-фенилбутан-

1-ол вместо трет-бутил-4-гидроксиперидин-1-карбоксилата, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

[0242]

Пример 109: N-(1-бензил-1H-индазол-4-ил)-2-хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}бензамид

Стадия 1: 1-Бензил-4-нитро-1H-индазол

1-Бензил-4-нитро-1H-индазол и 2-бензил-4-нитро-2H-индазол получали в соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя бензилбромид вместо 3-метоксибензилхлорида.

Стадия 2: 4-Амино-1-бензил-1H-индазол

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 89, используя 1-бензил-4-нитро-1H-индазол вместо 1-[(3-метоксифенил)метил]-4-нитро-1H-индазола.

Стадия 3: N-(1-бензил-1H-индазол-4-ил)-2-хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 1, используя 4-амино-1-бензил-1H-индазол вместо 4-амино-1-(4-трифторметилфенил)-1H-индазола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0243]

Пример 110: N-(1-бензил-2H-индазол-4-ил)-2-хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным в Примере 109.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0244]

Пример 111: 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя иодметан вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 399 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,12 (9H, с), 4,01 (3H, с), 4,29 (2H, д), 7,36 (3H, м), 7,46 (1H, с), 7,51 (1H, д), 7,73 (1H, д), 8,16 (1H, т), 8,24 (1H, с), 10,68 (1H, с).

[0245]

Пример 112: 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид

В соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 1, используя 4-амино-1-метил-1H-индазол (синтезированный в соответствии со способом, описанным в

WO2004/046133) вместо 4-амино-1-(4-трифторметилфенил)-1H-индазола, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 383 (M+H)⁺

[0246]

Пример 113: 2-Хлор-5-{[(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид

В соответствии со способом, описанным в Примере 89, используя иодэтан вместо 3-метоксибензилхлорида, получали указанное в заголовке соединение в виде белого порошка.

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺

¹H-ЯМР (DMSO-d₆) δ: 1,12 (9H, с), 1,38 (3H, τ), 4,29 (2H, д), 4,41 (2H, q), 7,36 (2H, м), 7,45 (2H, м), 7,51 (1H, д), 7,70 (1H, д), 8,16 (1H, τ), 8,25 (1H, с), 10,67 (1H, с).

[0247]

Пример 125: 2-Хлор-5-{[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

[Стадия 1] 4-Амино-1-(3-(трифторметокси)фенил)-1H-индазол

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным на стадии 1 Примера 1, используя 1-бром-3-(трифторметокси)бензол вместо 4-иодбензотрифторида.

MS (ESI+) m/z 294 (M+H)⁺

[Стадия 2] трет-Бутил-N-[4-хлор-3-({1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]карбамат

5-[(трет-Бутоксикарбонил)амино]метил-2-хлорбензойную кислоту (300 мг) и 4-амино-1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол (323 мг) суспендировали в ацетонитриле (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. К этой суспензии добавляли хлор-N,N,N',N'-тетраметилформамидиний гексафторфосфат (442 мг) и 1-метилимидазол (431 мг), и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционный раствор выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, затем промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (539 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

MS (ESI-) m/z 559 (M-H)⁺

[Стадия 3] 2-Хлор-5-{[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

трет-Бутил-N-[4-хлор-3-({1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]карбамат (530 мг) суспендировали в этилацетате (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре. К этой суспензии добавляли 4 N раствор хлористоводородной кислоты/этилацетат (5 мл), и смесь перемешивали в течение 3 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, и остаток суспендировали в

этилацетате. Твердое вещество отфильтровывали и сушили с получением белого твердого вещества (430 мг). Это твердое вещество растворяли в DMF (8 мл) и добавляли 3-гидрокси-2,2-диметилпропановую кислоту (133 мг), HATU (493 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (0,449 мл) при перемешивании при комнатной температуре в течение ночи. Реакционный раствор разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным соевым раствором, в указанном порядке, сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле с получением указанного в заголовке соединения (451 мг) в виде белого твердого вещества.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺

[0248]

Пример 276: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

[Стадия 1] 4-Амино-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным на стадии 1 Примера 1, используя 5-бром-2-метоксипиридин вместо 4-иодбензотрифторида.

MS (ESI+) m/z 241 (M+H)⁺

[Стадия 2] 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии со способом, описанным на стадии 2 Примера 125, используя 5-[(2,2-диметилпропаноиламино)метил]-2-(трифторметил)бензойную кислоту вместо 5-[(трет-бутоксикарбонил)амино]метил-2-хлорбензойной кислоты и используя 4-амино-[1-(6-(метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол вместо 4-амино-1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазола.

MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺

[0249]

Следующие соединения были получены с использованием такой же реакции и обработки, как описано в Примере 18 или Примере 89, используя соответствующее исходное вещество.

Пример 114: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Пример 115: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-[1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

Пример 116: 2-Хлор-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 597 (M+H)⁺

Пример 117: 2-Хлор-5-[(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил)-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

Пример 118: 2-Хлор-5-[(метоксиацетил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 533 (M+H)⁺

Пример 119: 2-Хлор-5-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺

Пример 120: 2-Хлор-5-[(циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 565 (M+H)⁺

Пример 121: 2-Хлор-5-[(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Пример 122: 2-Хлор-5-[(циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

Пример 123: 2-Хлор-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 597 (M+H)⁺

Пример 124: 2-Хлор-5-{[(метоксиацетил)амино]метил}-N-[1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 533 (M+H)⁺

Пример 126: 2-Хлор-5-{[(циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-[1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 565 (M+H)⁺

Пример 127: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 523 (M+H)⁺

Пример 128: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(циклопентилкарбонил)амино]метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 521 (M+H)⁺

Пример 129: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 561 (M+H)⁺

Пример 130: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

Пример 131: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(метоксиацетил)амино]метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺

Пример 132: 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{[(циклопропилсульфонил)амино]метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

Пример 133: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 573 (M+H)⁺

Пример 134: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

Пример 135: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

Пример 136: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 575 (M+H)⁺

Пример 137: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Пример 138: 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

Пример 139: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 539 (M+H)⁺

Пример 140: 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Пример 141: 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-({[(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 527 (M+H)⁺

Пример 142: 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

Пример 143: 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Пример 144: 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

Пример 145: 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-((3,3-диметилбутаноил)амино)метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 509 (M+H)⁺

Пример 146: 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-((циклопентилкарбонил)амино)метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 507 (M+H)⁺

Пример 147: 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-({[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино)метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

Пример 148: 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-((метоксиацетил)амино)метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 483 (M+H)⁺

Пример 149: 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 511 (M+H)⁺

Пример 150: 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 515 (M+H)⁺

Пример 151: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил]-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

Пример 152: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил]-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

Пример 153: 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 531 (M+H)⁺

Пример 154: 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 479 (M+H)⁺

Пример 155: 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[метоксиацетил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 467 (M+H)⁺

Пример 156: 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺

Пример 157: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил]-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 499 (M+H)⁺

Пример 158: 2,6-Дихлор-3-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

Пример 159: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил]-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

Пример 160: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил]-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

Пример 161: 2-Хлор-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

Пример 162: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил]-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Пример 163: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил]-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

Пример 164: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺

Пример 165: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 512 (M+H)⁺

Пример 166: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

Пример 167: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺

Пример 168: 2-Хлор-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 582 (M+H)⁺

Пример 169: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил]-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

Пример 170: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 518 (M+H)⁺

Пример 171: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 546 (M+H)⁺

Пример 172: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 550 (M+H)⁺

Пример 173: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

Пример 174: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺

Пример 175: 2-Хлор-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 582 (M+H)⁺

Пример 176: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 530 (M+H)⁺

Пример 177: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 518 (M+H)⁺

Пример 178: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 546 (M+H)⁺

Пример 179: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 550 (M+H)⁺

Пример 180: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил]-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 439 (M+H)⁺

Пример 181: 2-Хлор-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил]амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 479 (M+H)⁺

Пример 182: 2-Хлор-5-[(метоксиацетил)амино]метил]-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 415 (M+H)⁺

Пример 183: 2-Хлор-5-[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 443 (M+H)⁺

Пример 184: 2-Хлор-5-[(циклопропилсульфонил)амино]метил]-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 447 (M+H)⁺

Пример 185: 2-Хлор-5-[(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино]метил]-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

Пример 186: 2-Хлор-5-[(3,3-диметилбутаноил)амино]метил]-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 441 (M+H)⁺

Пример 187: 2-Хлор-5-[(3,3-диметилбутаноил)амино]метил]-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 482 (M+H)⁺

Пример 188: 2-Хлор-5-[(циклопентилкарбонил)амино]метил]-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

Пример 189: 2-Хлор-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺

Пример 190: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино]метил]-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

Пример 191: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил]амино]метил]-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 456 (M+H)⁺

Пример 192: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил]амино]метил]-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

Пример 193: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил]амино]метил]-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Пример 194: 5-[[2,2-Диметилпропаноил]амино]метил]-N-[1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Пример 195: 5-[[2,2-Диметилпропаноил]амино]метил]-N-[1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Пример 196: 5-[[2,2-Диметилпропаноил]амино]метил]-2-(трифторметил)-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 564 (M+H)⁺

Пример 197: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 526 (M+H)⁺

Пример 198: N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

Пример 199: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 593 (M+H)⁺

Пример 200: N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Пример 201: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

Пример 202: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 461 (M+H)⁺

Пример 203: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺

Пример 204: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 411 (M+H)⁺

Пример 205: 2-Хлор-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-5-([1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино)метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 451 (M+H)⁺

Пример 206: 2-Хлор-5-([1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино)метил)-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 399 (M+H)⁺

Пример 207: 2-Хлор-5-((метоксиацетил)амино)метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 387 (M+H)⁺

Пример 208: 2-Хлор-5-((циклопропилсульфонил)амино)метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 419 (M+H)⁺

Пример 209: 5-((2,2-Диметилпропаноил)амино)метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 433 (M+H)⁺

Пример 210: 2-Хлор-5-((3,3-диметилбутаноил)амино)метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 427 (M+H)⁺

Пример 211: 2-Хлор-5-((циклопентилкарбонил)амино)метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 425 (M+H)⁺

Пример 212: 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-([1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино)метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 465 (M+H)⁺

Пример 213: 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-(((1-гидроксициклопропил)карбонил)амино)метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 413 (M+H)⁺

Пример 214: 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-((метоксиацетил)амино)метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 401 (M+H)⁺

Пример 215: 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-((3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино)метил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 429 (M+H)⁺

Пример 216: 2-Хлор-5-(((циклопропилсульфонил)амино)метил)-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 433 (M+H)⁺

Пример 217: 5-(((2,2-Диметилпропаноил)амино)метил)-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 447 (M+H)⁺

Пример 218: 2-Хлор-5-(((3,3-диметилбутаноил)амино)метил)-N-(1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Пример 219: 2-Хлор-5-(((циклопентилкарбонил)амино)метил)-N-(1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 541 (M+H)⁺

Пример 220: 2-Хлор-5-(((1-(трифторметил)циклопропил)карбонил)амино)метил)-N-(1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 581 (M+H)⁺

Пример 221: 2-Хлор-5-({(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино)метил)-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 529 (M+H)⁺

Пример 222: 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 517 (M+H)⁺

Пример 223: 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 545 (M+H)⁺

Пример 224: 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 549 (M+H)⁺

Пример 225: 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺

Пример 226: 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 482 (M+H)⁺

Пример 227: 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

Пример 228: 2-Хлор-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил}амино}метил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 520 (M+H)⁺

Пример 229: 2-Хлор-5-(((1-гидроксициклопропил)карбонил)амино)метил)-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 468 (M+H)⁺

Пример 230: 2-Хлор-5-((метоксиацетил)амино)метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 456 (M+H)⁺

Пример 231: 2-Хлор-5-(((3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино)метил)-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 484 (M+H)⁺

Пример 232: 2-Хлор-5-(((циклопропилсульфонил)амино)метил)-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Пример 233: 5-(((2,2-Диметилпропаноил)амино)метил)-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

Пример 234: 2-Хлор-5-(((3,3-диметилбутаноил)амино)метил)-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺

Пример 235: 2-Хлор-5-(((циклопентилкарбонил)амино)метил)-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Пример 236: 2-Хлор-5-((метоксиацетил)амино)метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺

Пример 237: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил]-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺

Пример 238: 5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Пример 239: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил]-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 490 (M+H)⁺

Пример 240: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил]-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 488 (M+H)⁺

Пример 241: 2-Хлор-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 528 (M+H)⁺

Пример 242: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино]метил]-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 476 (M+H)⁺

Пример 243: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил]-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 464 (M+H)⁺

Пример 244: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Пример 245: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил]-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 496 (M+H)⁺

Пример 246: 5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Пример 247: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил]-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 491 (M+H)⁺

Пример 248: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил]-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

Пример 249: 2-Хлор-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 489 (M+H)⁺

Пример 250: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил]-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 477 (M+H)⁺

Пример 251: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил]-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 465 (M+H)⁺

Пример 252: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 493 (M+H)⁺

Пример 253: 2-Хлор-5-{[(циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 497 (M+H)⁺

Пример 254: 2-Хлор-5-{[(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-[1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 557 (M+H)⁺

Пример 255: 2-Хлор-5-{[(циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-[1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 555 (M+H)⁺

Пример 256: 2-Хлор-N-[1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]-5-[[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 495 (M+H)⁺

Пример 257: 2-Хлор-5-{[(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил)-N-[1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 543 (M+H)⁺

Пример 258: 2-Хлор-5-{[(метоксиацетил)амино]метил}-N-[1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 513 (M+H)⁺

Пример 259: 2-Хлор-5-{[(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Пример 260: 2-Хлор-5-{[(циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-[1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 563 (M+H)⁺

Пример 261: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 573 (M+H)⁺

Пример 262: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 571 (M+H)⁺

Пример 263: 2-Хлор-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 611 (M+H)⁺

Пример 264: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил)-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 559 (M+H)⁺

Пример 265: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил}-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 547 (M+H)⁺

Пример 266: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 575 (M+H)⁺

Пример 267: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 579 (M+H)⁺

Пример 268: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 593 (M+H)⁺

Пример 269: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

Пример 270: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

Пример 271: 2-Хлор-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 544 (M+H)⁺

Пример 272: 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 492 (M+H)⁺

Пример 273: 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 480 (M+H)⁺

Пример 274: 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 508 (M+H)⁺

Пример 275: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 512 (M+H)⁺

Пример 277: 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил]-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 504 (M+H)⁺

Пример 278: 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 502 (M+H)⁺

Пример 279: 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 542 (M+H)⁺

Пример 280: 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[метоксиацетил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 478 (M+H)⁺

Пример 281: 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 506 (M+H)⁺

Пример 282: 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил]-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 510 (M+H)⁺

Пример 283: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил]-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 18.

MS (ESI+) m/z 524 (M+H)⁺

Пример 284: 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил]-N-(1-циклопропил-1H-индазол-4-ил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 425 (M+H)⁺

Пример 285: 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил]-N-(1-циклопропил-1H-индазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид

Указанное в заголовке соединение получали с использованием реакции и обработки, описанных в Примере 89.

MS (ESI+) m/z 459 (M+H)⁺

[0250]

Соединения, перечисленные ниже в пунктах 1-55, можно получить в соответствии с любым способом, описанным в Примере 1, Примере 48, Примере 88 или Примере 89.

1. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
2. 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил)-N-{{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
3. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
4. 2-Хлор-N-{{1-[3-хлор-4-метилфенил]-1H-индазол-4-ил}}-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}}бензамид
5. 2,6-Дихлор-N-{{1-[3-хлор-4-метилфенил]-1H-индазол-4-ил}}-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}}бензамид
6. 2-Хлор-N-{{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил}амино}метил}}бензамид
7. 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил)-N-{{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
8. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
9. 2,6-Дихлор-N-{{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}}бензамид
10. 2-Хлор-N-{{1-[4-хлорфенил]-1H-индазол-4-ил}}-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил}}бензамид
11. 2,6-Дихлор-N-{{1-[4-хлорфенил]-1H-индазол-4-ил}}-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}}бензамид
12. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил}}бензамид
13. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
14. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
15. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-(пропан-2-ил)-1H-индазол-4-ил}}бензамид
16. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил}}бензамид
17. 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)-N-{{1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}}бензамид
18. 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-{{1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил}}-2-(трифторметил)бензамид
19. N-{{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}}-5-{{(2,2-

диметилпропаноил)амино]метил}-2-(трифторметил)бензамид

20. 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)бензамид

21. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)бензамид

22. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-этил-1Н-индазол-4-ил)бензамид

23. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

24. 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

25. 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

26. 2-Хлор-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино]метил]бензамид

27. 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил)-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

28. 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

29. 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

30. 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

31. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

32. 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид

33. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

34. 2-Хлор-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино]метил]бензамид

35. 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил)-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

36. 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

37. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

38. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

39. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-

3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

40. 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид

41. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

42. 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид

43. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид

44. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

45. 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид

46. 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

47. 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}бензамид

48. 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид

49. 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид

50. 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид

51. 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(метоксиацетил)амино]метил}бензамид

52. 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

53. 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(циклопропилсульфонил)амино]метил}бензамид

54. 2,6-Дихлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид

55. N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-2-(трифторметил)бензамид

[0251]

Структурные формулы для Примеров 1-285 показаны в Таблицах 1-24.

Таблица 1

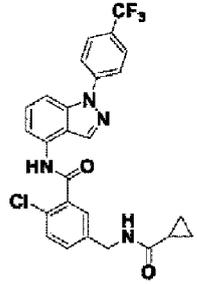
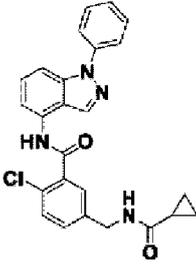
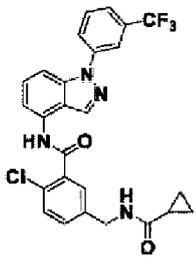
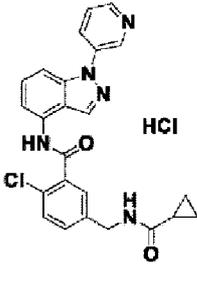
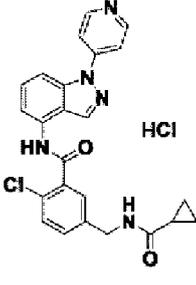
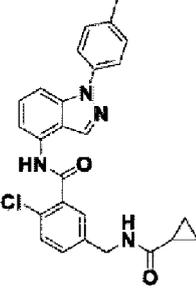
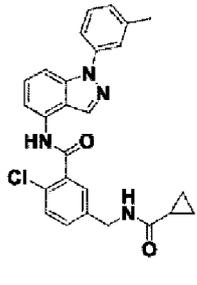
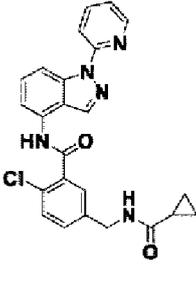
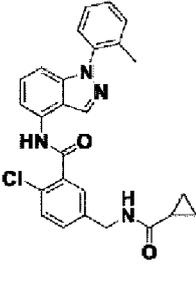
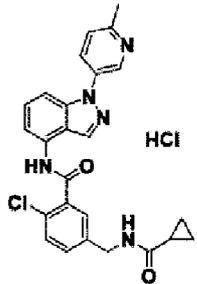
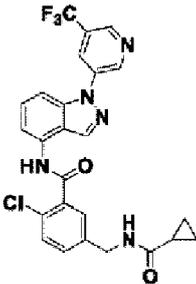
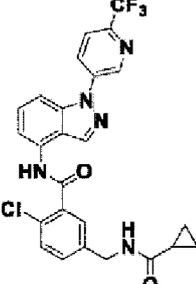
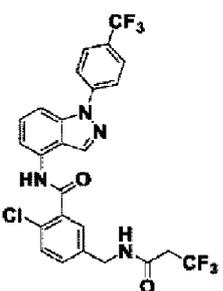
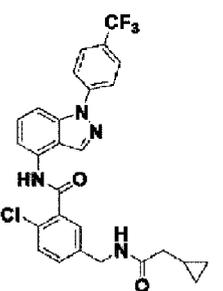
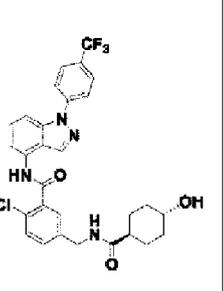
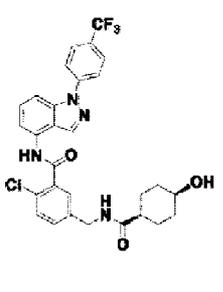
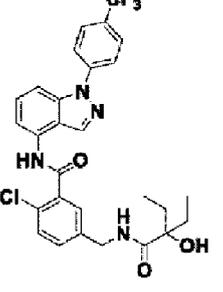
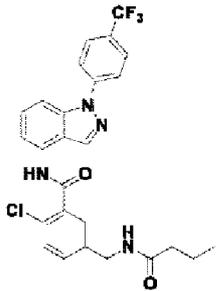
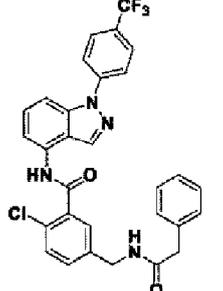
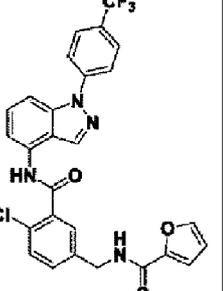
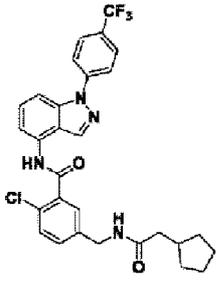
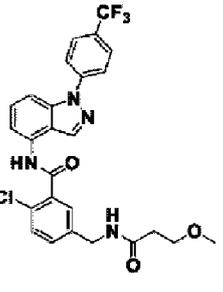
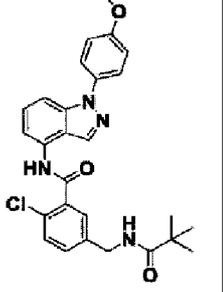
| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|---|--------|---|--------|---|
| 1 |  | 2 |  | 3 |  |
| 4 |  | 5 |  | 6 |  |
| 7 |  | 8 |  | 9 |  |
| 10 |  | 11 |  | 12 |  |

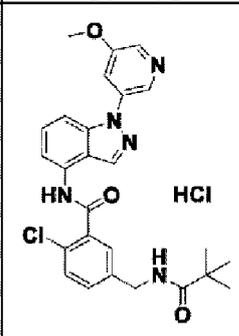
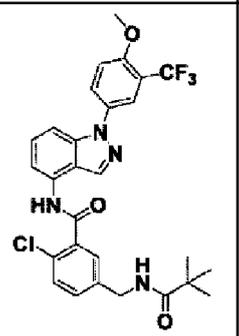
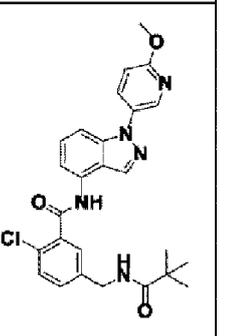
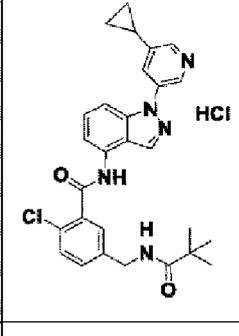
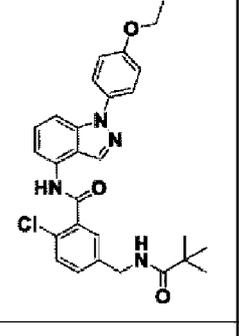
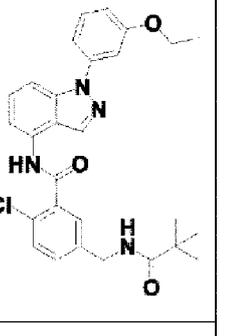
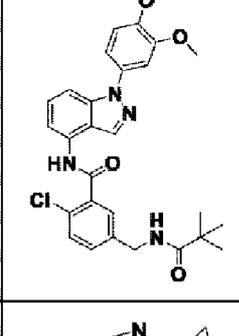
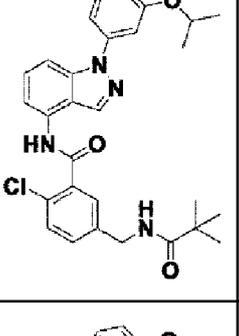
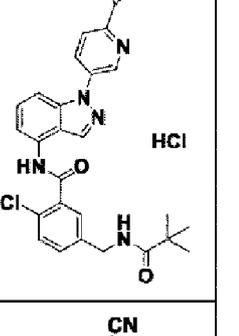
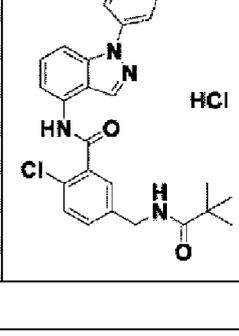
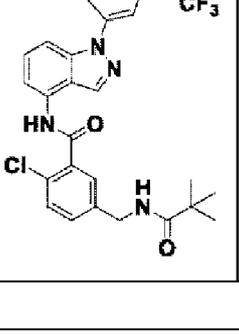
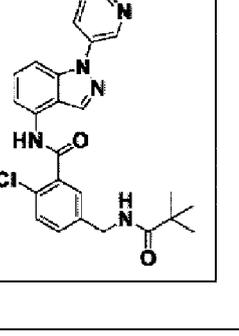
Таблица 2

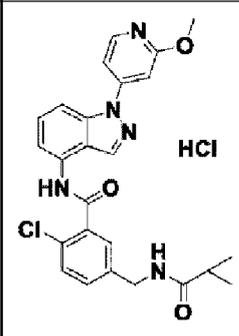
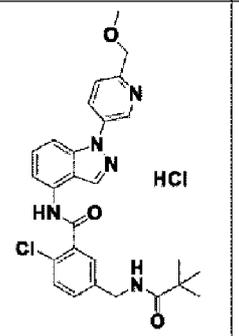
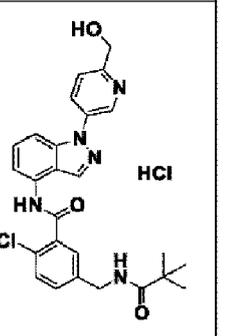
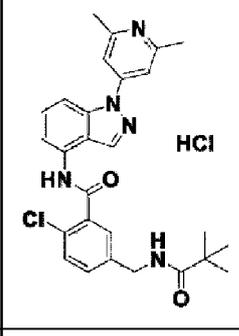
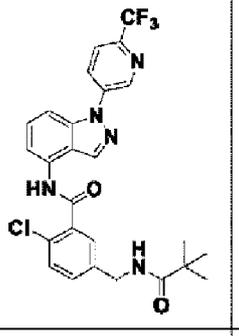
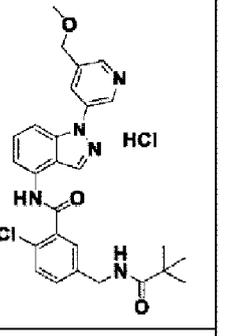
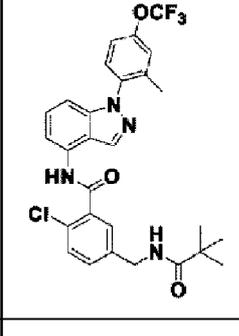
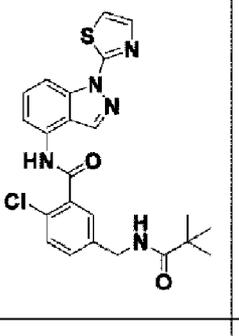
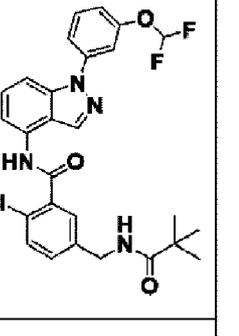
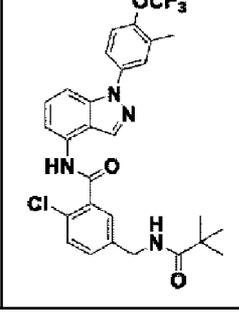
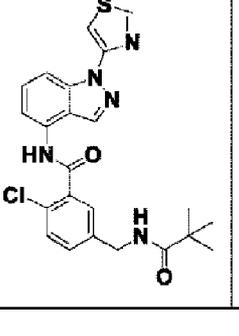
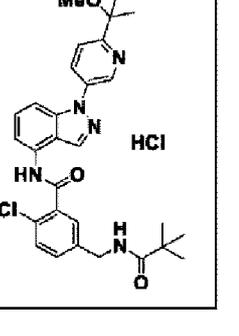
| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 13 | | 14 | | 15 | |
| 16 | | 17 | | 18 | |
| 19 | | 20 | | 21 | |
| 22 | | 23 | | 24 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 25 | | 26 | | 27 | |
| 28 | | 29 | | 30 | |
| 31 | | 32 | | 33 | |
| 34 | | 35 | | 36 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|---|--------|---|--------|---|
| 37 |  | 38 |  | 39 |  |
| 40 |  | 41 |  | 42 |  |
| 43 |  | 44 |  | 45 |  |
| 46 |  | 47 |  | 48 |  |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 49 | | 50 | | 51 | |
| 52 | | 53 | | 54 | |
| 55 | | 56 | | 57 | |
| 58 | | 59 | | 60 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|---|--------|--|--------|---|
| 61 |  | 62 |  | 63 |  |
| 64 |  | 65 |  | 66 |  |
| 67 |  | 68 |  | 69 |  |
| 70 |  | 71 |  | 72 |  |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|---|--------|--|--------|---|
| 73 |  | 74 |  | 75 |  |
| 76 |  | 77 |  | 78 |  |
| 79 |  | 80 |  | 81 |  |
| 82 |  | 83 |  | 84 |  |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 85 | | 86 | | 87 | |
| 88 | | 89 | | 90 | |
| 91 | | 92 | | 93 | |
| 94 | | 95 | | 96 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 97 | | 98 | | 99 | |
| 100 | | 101 | | 102 | |
| 103 | | 104 | | 105 | |
| 106 | | 107 | | 108 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 109 | | 110 | | 111 | |
| 112 | | 113 | | 114 | |
| 115 | | 116 | | 117 | |
| 118 | | 119 | | 120 | |

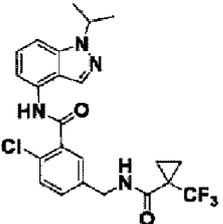
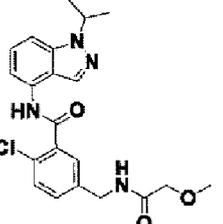
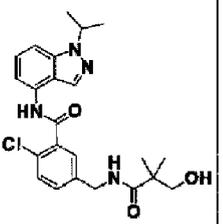
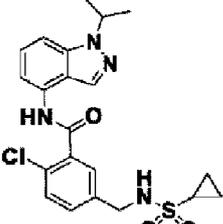
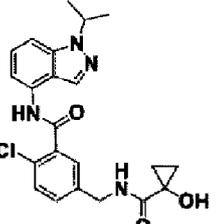
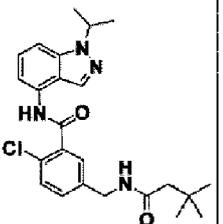
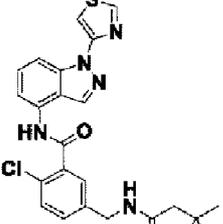
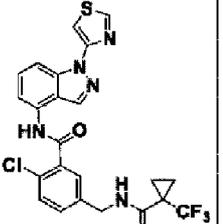
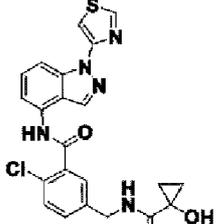
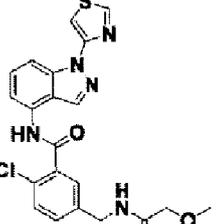
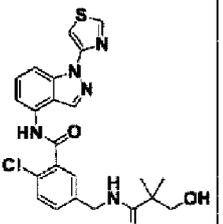
| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 121 | | 122 | | 123 | |
| 124 | | 125 | | 126 | |
| 127 | | 128 | | 129 | |
| 130 | | 131 | | 132 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 133 | | 134 | | 135 | |
| 136 | | 137 | | 138 | |
| 139 | | 140 | | 141 | |
| 142 | | 143 | | 144 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 145 | | 146 | | 147 | |
| 148 | | 149 | | 150 | |
| 151 | | 152 | | 153 | |
| 154 | | 155 | | 156 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 157 | | 158 | | 159 | |
| 160 | | 161 | | 162 | |
| 163 | | 164 | | 165 | |
| 166 | | 167 | | 168 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 169 | | 170 | | 171 | |
| 172 | | 173 | | 174 | |
| 175 | | 176 | | 177 | |
| 178 | | 179 | | 180 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|---|--------|--|--------|---|
| 181 |  | 182 |  | 183 |  |
| 184 |  | 185 |  | 186 |  |
| 187 |  | 188 |  | 189 |  |
| 190 |  | 191 |  | 192 |  |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 193 | | 194 | | 195 | |
| 196 | | 197 | | 198 | |
| 199 | | 200 | | 201 | |
| 202 | | 203 | | 204 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 205 | | 206 | | 207 | |
| 208 | | 209 | | 210 | |
| 211 | | 212 | | 213 | |
| 214 | | 215 | | 216 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 217 | | 218 | | 219 | |
| 220 | | 221 | | 222 | |
| 223 | | 224 | | 225 | |
| 226 | | 227 | | 228 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 229 | | 230 | | 231 | |
| 232 | | 233 | | 234 | |
| 235 | | 236 | | 237 | |
| 238 | | 239 | | 240 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 241 | | 242 | | 243 | |
| 244 | | 245 | | 246 | |
| 247 | | 248 | | 249 | |
| 250 | | 251 | | 252 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 253 | | 254 | | 255 | |
| 256 | | 257 | | 258 | |
| 259 | | 260 | | 261 | |
| 262 | | 263 | | 264 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 265 | | 266 | | 267 | |
| 268 | | 269 | | 270 | |
| 271 | | 272 | | 273 | |
| 274 | | 275 | | 276 | |

| Пример | Структура | Пример | Структура | Пример | Структура |
|--------|-----------|--------|-----------|--------|-----------|
| 277 | | 278 | | 279 | |
| 280 | | 281 | | 282 | |
| 283 | | 284 | | 285 | |

[0252]

Пример испытаний 1: Испытание на mPGES-1-ингибирующую активность

Образцы микросомальной mPGES-1 получали путем транзientной трансфекции клеток CHO-K1 (DS Pharma Biomedical Co. Ltd) плазмидой, кодирующей кДНК mPGES-1 человека, с использованием реагента для трансфекции FuGENE 6 (Promega). Подготовленные образцы mPGES-1 микросом разводили в калий-фосфатном буфере с pH 7,4, содержащем 2,5 мМ восстановленного глутатиона (Sigma-Aldrich), добавляли раствор тестируемого соединения в DMSO или DMSO до конечной концентрации 1% DMSO, а затем инкубировали при температуре 4°C в течение 20 минут. Затем ферментативную реакцию инициировали добавлением раствора субстрата PGH2 (Cayman chemical) в конечной концентрации 1 мкМ и инкубировали при 4°C в течение 60 секунд. Реакцию останавливали добавлением раствора хлорида железа (STREM CHEMICALS) и соли лимонной кислоты (Wako Pure Chemical Industries) до конечной концентрации 5 мг/мл и 250 мМ, соответственно. Образовавшийся PGE2 определяли количественно с

использованием набора HTRF (Cisbio International). Растворы без тестируемого соединения использовали в качестве положительного контроля, а растворы без тестируемого соединения и образцов микросом использовали в качестве отрицательного контроля. 100% активность определяли как продукцию PGE2 в положительном контроле минус продукция в отрицательном контроле. Затем рассчитывали процентное ингибирование продукции PGE2 при конечных концентрациях 10 нМ и 100 нМ тестируемого соединения или определяли значения IC50 с использованием стандартных методов.

[0253]

Пример испытаний 2: Испытание на ингибирование продукции PGE2 и PGF2α с использованием клеток A549 человека

100 мкл среды RPMI (Sigma), содержащей 10% FBS и клетки A549 человека, высевали в 96-луночный планшет по 2×10^4 клеток на лунку и инкубировали в течение ночи. Затем среду удаляли, промывали фосфатно-солевым буферным раствором и добавляли к раствору тестируемого соединения в DMSO или к среде RPMI, содержащей 3% FBS с DMSO, до конечной концентрации 0,1% DMSO. После инкубации в течение 60 минут к раствору добавляли IL-1β (5 нг/лунка, BioLegend). После инкубации при 37°C в течение 24 часов осуществляли количественное определение PGE2 в среде с использованием набора HTRF (Cisbio International), а также осуществляли количественное определение PGF2α с использованием набора EIA (Cayman Chemical). Растворы без тестируемого соединения использовали в качестве положительного контроля, а растворы без тестируемого соединения и IL-1β использовали в качестве отрицательного контроля. 100% активность определяли как продукцию PGE2 и PGF2α в положительном контроле минус продукция в отрицательном контроле. Значения IC50 затем определяли с использованием стандартных методов.

[0254]

Результаты Примеров испытаний 1 и 2 показаны в Таблицах 25-31 ("-" в таблицах означает "не определено").

Таблица 25

| Пример | Ингибирование mPGES-1 IC50(нМ) | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) | Пример | Ингибирование mPGES-1 IC50(нМ) | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) |
|--------|--------------------------------------|---|--------|--------------------------------------|---|
| 1 | 1.5 | 4.5 | 31 | 1.6 | 5.5 |
| 2 | 0.2 | 6.3 | 32 | 23.0 | 12.1 |
| 3 | 1.2 | 0.7 | 33 | 18.0 | 41.4 |
| 4 | 18.8 | - | 34 | 31.0 | 20.7 |
| 5 | 9.6 | 688 | 35 | 116 | 933 |
| 6 | 1.3 | 0.6 | 36 | 1.4 | 1.7 |
| 7 | 1.8 | 1.6 | 37 | 8.9 | 2.5 |
| 8 | 3.9 | 11.3 | 38 | 5.7 | 7.5 |
| 9 | 2.2 | 4.1 | 39 | 7.50 | 5.1 |
| 10 | 10.0 | 31.2 | 40 | 19.1 | 60.2 |
| 11 | 2.9 | 3.4 | 41 | 1.0 | 13.7 |
| 12 | 2.7 | 1.1 | 42 | 391 | - |
| 13 | 2.0 | 505 | 43 | 2.3 | 13.5 |
| 14 | 1.1 | 0.4 | 44 | 7.2 | 151 |
| 15 | 5.6 | 7.8 | 45 | 1.2 | 37.6 |
| 16 | 6.3 | 9.7 | 46 | 3.0 | 14.3 |
| 17 | 17.0 | 1.6 | 47 | 8.0 | 8.5 |
| 18 | 84.7 | 52.4 | 48 | 3.3 | 4.0 |
| 19 | 6.1 | 1.0 | 49 | 9.9 | 0.9 |
| 20 | <1.0 | 2.8 | 50 | 14.7 | 3.5 |
| 21 | 3.8 | 68.0 | 51 | 5.0 | 112 |
| 22 | 3.3 | 12.8 | 52 | 3.6 | 20.9 |
| 23 | 5.2 | 1.5 | 53 | 2.6 | 1.8 |
| 24 | 57.1 | 46.4 | 54 | 9.5 | 6.2 |
| 25 | 3.9 | 8.6 | 55 | 1.3 | 1.8 |
| 26 | 1.6 | 2.3 | 56 | 23.6 | 183 |
| 27 | 10.0 | 4.4 | 57 | 19.8 | 5.7 |
| 28 | 1.9 | 5.8 | 58 | 5.9 | 5.9 |
| 29 | 4.5 | 6.7 | 59 | 34.2 | 24.4 |
| 30 | 5.5 | 2.6 | 60 | 6.7 | 10.4 |

Таблица 26

| Пример | Ингибирование mPGES-1 IC50(нМ) | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) | Пример | Ингибирование mPGES-1 IC50(нМ) | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) |
|--------|--------------------------------------|---|--------|--------------------------------------|---|
| 61 | 3.5 | 2.9 | 91 | <1.0 | 5.1 |
| 62 | 2.4 | 3.6 | 92 | 5.4 | 4.2 |
| 63 | 1.0 | 13.7 | 94 | 10.0 | 9.2 |
| 64 | 1.4 | 1.9 | 95 | 1.2 | 2.7 |
| 65 | 2.2 | 3.6 | 97 | 0.7 | 5.3 |
| 66 | 0.2 | 4.0 | 98 | 9.0 | 1.6 |
| 67 | 3.7 | 5.1 | 99 | 1.3 | 4.1 |
| 68 | 6.7 | 2.0 | 100 | 1.0 | 1.9 |
| 69 | 3.8 | 2.1 | 101 | 4.7 | 8.1 |
| 70 | 4.3 | 1.0 | 102 | 3.1 | 20.7 |
| 71 | 0.1 | 0.6 | 103 | 2.7 | 4.0 |
| 72 | 6.2 | 11.5 | 104 | 99.9 | 80.6 |
| 73 | 1.2 | 3.3 | 105 | 1.3 | 11.1 |
| 74 | 1.3 | 15.6 | 106 | 175 | 884 |
| 75 | 71.1 | 260 | 107 | 10 | 399 |
| 76 | 2.4 | 5.2 | 108 | 11.1 | 20.6 |
| 77 | 1.1 | 1.0 | 109 | 2.04 | 119 |
| 78 | 10.4 | 9.8 | 111 | 5.5 | 40.6 |
| 79 | 1.0 | 3.4 | 112 | 12.9 | 91.1 |
| 80 | 1.1 | 5.2 | 113 | 1.2 | 20.2 |
| 81 | 14.9 | 0.3 | | | |
| 82 | 10.0 | 0.3 | | | |
| 83 | 1.5 | 5.3 | | | |
| 84 | 0.8 | 4.9 | | | |
| 85 | 8.6 | 6.0 | | | |
| 86 | 15.7 | 101 | | | |
| 87 | 4.7 | 72.0 | | | |
| 88 | 1.5 | 68.2 | | | |
| 89 | 3.5 | 20.7 | | | |
| 90 | 2.2 | 17.7 | | | |

Таблица 27

| Пример | Ингибирование mPGES-1(%) | | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) |
|--------|--------------------------|--------|--|
| | 10 нМ | 100 нМ | |
| 114 | 87 | - | 1.9 |
| 115 | 61 | - | 1.2 |
| 116 | 68 | 100 | 0.6 |
| 121 | 48 | - | 10.0 |
| 122 | 100 | - | 2.9 |
| 123 | 98 | - | 5.1 |
| 125 | 62 | - | 3.5 |
| 126 | 100 | - | 9.8 |
| 127 | 64 | - | 4.7 |
| 129 | 67 | - | 1.2 |
| 132 | 86 | - | 1.5 |
| 138 | 61 | 100 | 6.0 |
| 141 | 54 | 100 | 59.4 |
| 143 | 92 | 100 | 17.4 |
| 144 | 73 | 100 | 1.8 |
| 145 | 92 | - | 6.3 |
| 147 | 85 | - | 0.9 |
| 148 | 70 | 100 | 4.2 |
| 149 | 94 | - | 3.2 |
| 150 | 72 | - | 5.9 |
| 151 | 100 | - | 14.3 |

Таблица 28

| Пример | Ингибирование mPGES-1 (%) | | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) |
|--------|------------------------------|--------|---|
| | 10 нМ | 100 нМ | |
| 152 | 58 | - | 7.6 |
| 153 | 100 | - | 1.0 |
| 154 | 58 | 89 | 17.6 |
| 155 | 100 | - | 5.9 |
| 156 | 63 | 86 | 7.1 |
| 157 | 100 | - | 14.6 |
| 158 | 49 | 100 | 1.6 |
| 159 | 55 | 100 | 9.1 |
| 164 | 69 | 100 | 28.4 |
| 165 | 80 | 96 | 8.6 |
| 167 | 60 | 85 | 1.0 |
| 168 | 53 | 92 | 1.2 |
| 171 | - | 100 | 9.6 |
| 172 | 100 | | 5.6 |
| 173 | 54 | 86 | 6.7 |
| 174 | 85 | 86 | 1.9 |
| 179 | 59 | 95 | 4.4 |
| 180 | 75 | - | 40.6 |
| 188 | 68 | - | 102 |
| 189 | 80 | - | 23.6 |
| 192 | 70 | 90 | 31.4 |

Таблица 29

| Пример | Ингибирование mPGES-1(%) | | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) |
|--------|-----------------------------|--------|---|
| | 10 нМ | 100 нМ | |
| 193 | 71 | - | 33.0 |
| 194 | 62 | 83 | 0.7 |
| 195 | 65 | 84 | 0.8 |
| 196 | 60 | 78 | 2.0 |
| 200 | 69 | 103 | 0.9 |
| 201 | 85 | 97 | 20.1 |
| 202 | 59 | 79 | 20.2 |
| 204 | 57 | 85 | 43.6 |
| 207 | 59 | - | 303 |
| 208 | 63 | 68 | 799 |
| 209 | 76 | 90 | 38.4 |
| 210 | 64 | - | 379 |
| 211 | 84 | - | 65.8 |
| 212 | 71 | - | 17.3 |
| 217 | 79 | 80 | 14.7 |
| 219 | 74 | 93 | 1.0 |
| 220 | 74 | 90 | <1.0 |
| 221 | 65 | 100 | 2.6 |
| 222 | 61 | - | 3.3 |
| 223 | 78 | - | 0.6 |
| 224 | 83 | - | <1.00 |

Таблица 30

| Пример | Ингибирование mPGES-1 (%) | | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) |
|--------|------------------------------|--------|---|
| | 10 нМ | 100 нМ | |
| 227 | 81 | - | 10.0 |
| 228 | 77 | - | 12.9 |
| 235 | 53 | 88 | 6.1 |
| 246 | 78 | 89 | 3.5 |
| 253 | 67 | 75 | 299 |
| 254 | 100 | 99 | 0.7 |
| 256 | 88 | 98 | 0.3 |
| 257 | 94 | 96 | 4.3 |
| 258 | 84 | 100 | 3.2 |
| 259 | 92 | 92 | 0.5 |
| 260 | 89 | 101 | 1.0 |
| 261 | 95 | 100 | 1.4 |
| 262 | 99 | 94 | 2.0 |
| 263 | 89 | 85 | 0.3 |
| 264 | 94 | 97 | 5.1 |
| 265 | 95 | 100 | 2.7 |
| 270 | 64 | 88 | 3.5 |
| 271 | 50 | 90 | 3.0 |
| 275 | 66 | 91 | 3.9 |
| 276 | 68 | 94 | 3.0 |
| 278 | 72 | 90 | 3.1 |

Таблица 31

| Пример | Ингибирование mPGES-1 (%) | | Ингибирование продукции PGE2 в клетках A549 IC50(нМ) |
|--------|---------------------------|--------|--|
| | 10 нМ | 100 нМ | |
| 283 | 72 | 96 | 1.9 |
| 284 | 79 | - | 9.6 |
| 285 | 75 | - | 7.7 |

[0255]

Пример испытаний 3: Испытание на ингибирование продукции PGE2 с использованием цельной крови человека

Анализ цельной крови человека осуществляли согласно Brideau et al. (Inflamm. Res., т. 45, стр. 68, 1996 г.). Свежесобранную венозную кровь добровольцев забирали в пробирки, наполненные гепарином. У этих субъектов не было внешних симптомов воспаления, и они не принимали НСПВЛС в течение как минимум 7 дней до взятия крови. Раствор тестируемого соединения в DMSO или DMSO (оба имеют конечную концентрацию DMSO 0,25%) добавляли к крови и инкубировали при 37°C в течение 20 минут. Затем добавляли бактериальные LPS (серотип E. coli 0111: B4, разведенные в фосфатно-солевом буферном растворе) в конечной концентрации 100 мкг/мл и инкубировали при 37°C в течение 24 часов. После инкубации в течение 24 часов кровь центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 минут при 4°C и осуществляли количественное определение PGE2 в супернатанте с использованием набора HTRF (каталог продукции Cisbio International #62P2APEC). Растворы без тестируемого соединения использовали в качестве положительного контроля, а растворы без тестируемого соединения и LPS использовали в качестве отрицательного контроля. 100% активность определяли как продукцию PGE2 в положительном контроле минус продукция PGE2 в отрицательном контроле. Значения IC50 затем определяли с использованием стандартных методов. Соединения по настоящему изобретению также ингибировали продукцию PGE2 в цельной крови человека.

[0256]

Пример испытаний 4: Фармакокинетическое исследование на крысах

Тестируемое соединение суспендировали в 0,5% растворе метилцеллюлозы для приготовления дозируемого раствора 10 мг/5 мл. Самкам крыс SD натошак перорально вводили 10 мг/кг тестируемого соединения и кровь собирали из яремной вены через 1, 2, 4 и 6 часов после введения. Кровь центрифугировали для отделения плазмы и концентрацию тестируемого соединения в плазме определяли методом ВЭЖХ после депротеинизации плазмы.

[0257]

Пример испытаний 5: Оценка эффекта на супрессию диуреза на модели полиурии с водной нагрузкой на морских свинках

Модель полиурии с водной нагрузкой, обычно используемая в качестве модели полиурии, использовали для оценки ингибирующего действия тестируемых соединений на диурез следующим образом. Самок морских свинок Hartley (Japan SLC Co., Ltd.) помещали в метаболическую клетку для акклимации (Natsume Seisakusho Co., Ltd.) без доступа к пище с вечера за один день до испытания. На следующий день 20 мл/кг дистиллированной воды вводили перорально в качестве водной нагрузки, а затем морских свинок помещали обратно в метаболическую клетку и данные общего объема мочи, выделяемой в течение 3 часов после водной нагрузки, загружали в персональный компьютер через электронные весы (GX-200, A&D Corporation) и систему сбора и анализа данных (PowerLab®, ADInstruments), а затем анализировали с использованием анализирующего программного обеспечения (LabChart®, ADInstruments). Испытываемые соединения, растворенные в 0,5% растворе метилцеллюлозы (носитель), или только носитель вводили перорально непосредственно перед введением воды в зависимости от кинетики соединения. На основании общего выделения мочи через 3 часа после введения группам тестируемого соединения и носителя рассчитывали процентное ингибирование выделения мочи в группе введения тестируемого соединения (%) относительно выделения мочи в группе введения носителя.

Таблица 32

| Пример | Супрессия (%) |
|-------------------|----------------------|
| Пример 59 | 21.2 |
| Пример 88 | 34.5 |
| Пример 69 | 57.8 |
| Пример 70 | 25.1 |
| Пример 125 | 58.0 |
| Пример 276 | 35.1 |

[0258]

Пример испытаний 6: Оценка эффекта на супрессию диуреза на модели полиурии с водной нагрузкой на обезьянах

Эффект ингибирования диуреза тестируемыми соединениями оценивали на модели полиурии с водной нагрузкой с использованием обезьян, функция мочеиспускания которых считается более похожей на функцию мочеиспускания человека. Самки яванских макак голодали с вечера за день до испытания. После перорального введения 50 мл/кг

дистиллированной воды в качестве водной нагрузки на следующий день для акклимации обезьян помещали в метаболическую клетку и данные общего объема мочи через 6 часов после водной нагрузки загружали в компьютерную систему для сбора данных через электронные весы (GX-6100R, A&D Corporation) и анализировали (аппаратное обеспечение: Data Sciences International, программное обеспечение для анализа: NOTOCORD Systems). Всего акклимацию проводили три раза. Оценку тестируемых соединений осуществляли таким же образом, как и для акклимации, и тестируемые соединения, растворенные в 0,5% растворе метилцеллюлозы (носитель) или только носитель вводили перорально либо за 2 часа до, либо непосредственно перед водной нагрузкой, в зависимости от кинетики соединений.

[0259]

Пример испытания 7: Оценка концентрации натрия в плазме на крысиной модели полиурии с водной нагрузкой

Модель полиурии с водной нагрузкой у крыс использовали для оценки эффекта тестируемых соединений на снижение концентрации натрия в плазме. Самки крыс SD (Japan SLC Co., Ltd.) голодали с вечера за один день до испытания. Через 2 или 3 часа после перорального введения 25 мл/кг дистиллированной воды в качестве водной нагрузки кровь собирали с использованием гепаринизированного шприца. Плазму получали центрифугированием полученной крови при 4°C в течение 10 минут при 1000 об/мин. Концентрацию натрия в плазме измеряли при помощи полностью автоматизированного анализатора электролитов (PVA-EXII, A&T). Испытываемые соединения, растворенные в 0,5% растворе метилцеллюлозы (носитель), или только носитель вводили перорально либо за 2 часа до, либо непосредственно перед введением воды, в зависимости от кинетики соединений.

[0260]

Известно, что десмопрессин, существующий препарат для лечения ночной полиурии, вызывает гипонатриемию в качестве побочного эффекта. В этом исследовании определяли эффект соединений по настоящему изобретению на концентрацию натрия в плазме, и было обнаружено, что соединения не оказывали никакого влияния на концентрацию натрия в плазме даже при воздействии четырехкратной эффективной дозы лекарственного средства.

[0261]

Композиция 1: 80 мг таблетка для перорального введения

| | |
|----------------------------|---------|
| Соединение Примера 1 | 5,0 мг |
| Кукурузный крахмал | 46,6 мг |
| Целлюлоза, кристаллическая | 24,0 мг |
| Метилцеллюлоза | 4,0 мг |
| Стеарат магния | 0,4 мг |

Смешанный при указанном соотношении порошок таблетуют для получения

пероральной таблетки обычным способом.

Промышленная применимость

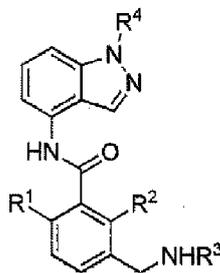
[0262]

Соединения по настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли демонстрируют ингибирующую mPGES-1 активность и применимы для получения лекарственного средства для лечения или профилактики заболеваний, связанных с mPGES-1.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой [1]:

[Химическая формула 1]



[1]

где

R^1 и R^2 каждый независимо представляет собой водород, галоген или обязательно замещенный алкил;

R^3 представляет собой $-SO_2R^5$ или $-COR^5$

R^4 представляет собой обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенную насыщенную гетероциклическую группу или обязательно замещенный арилалкил; и

R^5 представляет собой обязательно замещенный алкил, обязательно замещенный циклоалкил, обязательно замещенный арил, обязательно замещенный гетероарил, обязательно замещенную насыщенную гетероциклическую группу, обязательно замещенный алкинил или обязательно замещенный арилалкил;

где указанная гетероарильная или насыщенная гетероциклическая группа связана по атому углерода на кольце,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

2. Соединение по п. 1,

где

алкил в R^1 и R^2 обязательно замещен 1-3 галогенами;

гетероарил в R^4 обязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, обязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, обязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксид или (iii) алкокси, и

(5) циклоалкила;

насыщенная гетероциклическая группа в R^4 обязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксикарбонила и

алкилкарбонила;

алкил в R^4 необязательно замещен насыщенной гетероциклической группой или циклоалкилом;

арил в R^4 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксид или (iii) алкокси, и

(5) циклоалкила;

арилалкил в R^4 необязательно замещен алкилом или алкокси, необязательно замещенным 1-3 галогенами;

насыщенная гетероциклическая группа в R^5 необязательно замещена 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и алкоксикарбонила;

алкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксид, алкокси, циклоалкила, моноалкиламино, диалкиламино и галогена; и

циклоалкил в R^5 необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) гидроксид,

(2) циано и

(3) алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

3. Соединение по п. 1 или 2,

где

арил в R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, который необязательно замещен 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксид или (iii) алкокси, и

(5) циклоалкила,

гетероарил в R^4 представляет собой имидазолил, тиазолил, пиридил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкокси, который необязательно замещен 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксидом, или (iii) алкоксидом, и

(5) циклоалкила; и

насыщенная гетероциклическая группа в R^4 представляет собой пиперидинил или тетрагидропиранил, необязательно замещенный алкилом, алкоксикарбонилем или алкилкарбонилем,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

4. Соединение по любому из пп. 1-3,

где

арил в R^5 представляет собой фенил;

гетероарил в R^5 представляет собой фурил; и

насыщенная гетероциклическая группа в R^5 представляет собой пиперидинил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и алкоксикарбонила,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^4 представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, необязательно замещенный насыщенной гетероциклической группой или циклоалкилом, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

6. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^4 представляет собой циклоалкил, содержащий 3-10 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

7. Соединение по любому из пп. 1-4,

где

R^4 представляет собой фенил, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкоксидом, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксидом или (iii) алкоксидом, и

(5) циклоалкила,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

8. Соединение по любому из пп. 1-4,

где

R^4 представляет собой имидазолил, тиазолил, пиридил, пиридазинил или пиримидинил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из:

(1) алкоксидом, необязательно замещенного 1-3 галогенами,

(2) циано,

(3) галогена,

(4) алкила, необязательно замещенного (i) 1-3 галогенами, (ii) гидроксидом или (iii) алкоксидом, и

(5) циклоалкила,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

9. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^4 представляет собой пиперидинил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила, алкоксикарбонила и алкилкарбонила, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

10. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^4 представляет собой фенилалкил, который необязательно замещен алкилом или алкоксидом, содержащим 1-6 атомов углерода, каждый из которых необязательно замещен 1-3 галогенами, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

11. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, который необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из гидроксидом, алкоксидом, циклоалкила, моноалкиламино, диалкиламино и галогена, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

12. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой циклоалкил, содержащий 3-10 атомов углерода, необязательно замещенный 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из (1) гидроксидом, (2) циано и (3) алкила, необязательно замещенного 1-3 галогенами, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

13. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой необязательно замещенный фенил, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

14. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой необязательно замещенный фурил, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

15. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой пиперидинил, тетрагидрофурил или тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из группы, состоящей из алкила и алкоксикарбонила, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

16. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой необязательно замещенный алкинил, содержащий 2-6 атомов углерода, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

17. Соединение по любому из пп. 1-10, где R^5 представляет собой необязательно замещенный фенилалкил, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

18. Соединение по любому из пп. 1-17, где R^1 представляет собой галоген или алкил, содержащий 1-6 атомов углерода, необязательно замещенный 1-3 галогенами, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

19. Соединение по любому из пп. 1-18, где R^2 представляет собой водород или галоген, или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

20. Соединение по п. 1, выбранное из группы, состоящей из следующих

соединений:

- (1) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (2) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-(1-фенил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (3) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (4) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (5) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (6) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (7) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(3-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (8) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пиридин-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (9) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(2-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (10) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (11) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (12) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (13) 2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (14) N-[1-(4-трет-бутилфенил)-1H-индазол-4-ил]-2-хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}бензамид,
- (15) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-2-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}бензамид,
- (16) 3-{{(циклопропилкарбонил)амино}метил}-2,6-дифтор-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (17) 2-Хлор-5-{{(трифторацетил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (18) 5-[(Ацетиламино)метил]-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (19) 2-Хлор-5-[(пропаноиламино)метил]-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (20) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-{1-[4-

(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(21) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(22) 2-Хлор-5-{{(фенилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(23) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(24) 2-Хлор-5-{{(N,N-диметилглицил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(25) 2-Хлор-5-{{(1-цианоциклопропил)карбонил}амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(26) 2-Хлор-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил}амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(27) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(28) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(29) 2-Хлор-5-{{(циклобутилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(30) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(31) 2-Хлор-5-{{(циклогексилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(32) N-[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]трицикло[3.3.1.1^{3,7}]декан-1-карбоксамид,

(33) N-[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]тетрагидрофуран-2-карбоксамид,

(34) N-[4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил]тетрагидрофуран-3-карбоксамид,

(35) 2-Хлор-5-{{(N,N-диметил-β-аланил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(36) трет-Бутил-4-{{4-хлор-3-({1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил)бензил}карбамоил}пиперидин-1-карбоксилат,

(37) 2-Хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-{{(3,3,3-трифторпропаноил)амино}метил}бензамид,

(38) 2-Хлор-5-{{(циклопропилацетил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(39) 2-Хлор-5-{{[транс-(4-гидроксициклогексил)карбонил]амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(40) 2-Хлор-5-{{[цис-(4-гидроксициклогексил)карбонил]амино}метил}-N-{1-[4-

- (трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (41) 2-Хлор-5-{{(2-этил-2-гидроксипропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (42) 5-[(2-Бутиноиламино)метил]-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (43) 5-[(Бутаноиламино)метил]-2-хлор-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (44) 2-Хлор-5-{{(фенилацетил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (45) N-[4-хлор-3-{{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}карбамоил}бензил]фуран-2-карбоксамид,
 (46) 2-Хлор-5-{{(циклопентилацетил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (47) 2-Хлор-5-{{(3-метоксипропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (48) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(4-метоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
 (49) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(3-метоксифенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
 (50) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид
 (51) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид
 (52) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиримидин-5-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
 (53) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
 (54) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
 (55) 2-Хлор-N-[1-(4-цианофенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
 (56) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
 (57) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
 (58) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
 (59) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
 (60) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-

ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(61) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(5-метоксипиридин-3-

ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(62) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[4-метокси-3-

(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(63) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-

ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(64) 2-Хлор-N-[1-(5-циклопропилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-

диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(65) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(4-этоксифенил)-1H-

индазол-4-ил]бензамид,

(66) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(3-этоксифенил)-1H-

индазол-4-ил]бензамид,

(67) 2-Хлор-N-[1-(3,4-диметоксифенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-

диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(68) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-(пропан-2-

илокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(69) 2-Хлор-N-[1-(6-циклопропилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-

диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(70) 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-

диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(71) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-

(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(72) 2-Хлор-N-[1-(6-цианопиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[2,2-

диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(73) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-

ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(74) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[6-

(метоксиметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(75) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[6-

(гидроксиметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(76) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2,6-диметилпиридин-

4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(77) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[6-

(трифторметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(78) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[5-

(метоксиметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(79) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-

(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(80) 2-Хлор-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-

индазол-4-ил]бензамид,

(81) 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(82) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(83) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(84) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[6-(2-метоксипропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(85) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[6-(2-фторпропан-2-ил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(86) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[6-(этоксиметил)пиридин-3-ил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(87) 2-Хлор-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(трифторацетил)амино]метил}бензамид,

(88) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(6-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,

(89) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(3-метоксибензил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(90) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метоксибензил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(91) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2,4,6-триметилбензил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(92) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметил)бензил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(94) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметил)бензил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(95) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-фенилэтил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(97) 2-Хлор-N-(1-циклопентил-1H-индазол-4-ил)-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(98) 2-Хлор-N-(1-циклогексил-1H-индазол-4-ил)-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(99) 2-Хлор-N-[1-(циклобутилметил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(100) 2-Хлор-N-[1-(циклогексилметил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(101) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(3-фенилпропил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(102) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1H-

индазол-4-ил]бензамид,

(103)

трет-Бутил-4-(4-{{(2-хлор-5-{{(2,2-

диметилпропаноил)амино]метил} фенил)карбонил]амино}-1Н-индазол-1-ил)пиперидин-1-карбоксилат,

(104)

2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(тетрагидро-2Н-

пиран-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,

(105)

2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(тетрагидро-2Н-

пиран-2-илметил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,

(106)

N-[1-(1-ацетилпиперидин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-хлор-5-{{(2,2-

диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,

(107)

2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-(морфолин-4-

ил)этил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(108)

2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(4-фенилбутил)-1Н-

индазол-4-ил]бензамид,

(109)

N-(1-бензил-1Н-индазол-4-ил)-2-хлор-5-

{{(циклопропилкарбонил)амино]метил}бензамид,

(111)

2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-метил-1Н-индазол-4-

ил)бензамид,

(112)

2-Хлор-5-{{(циклопропилкарбонил)амино]метил}-N-(1-метил-1Н-индазол-4-

ил)бензамид,

(113)

2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-этил-1Н-индазол-4-

ил)бензамид,

(114)

2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-{1-[4-

(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(115)

2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[4-

(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(116)

2-Хлор-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-{{[1-

(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил}бензамид,

(117)

2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}-N-{1-[4-

(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(118)

2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино]метил}-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-

1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(119)

2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[4-

(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(120)

2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-{1-[4-

(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(121)

2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-{1-[3-

(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

(122)

2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[3-

(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

- (123) 2-Хлор-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил]бензамид,
- (124) 2-Хлор-5-[[метоксиацетил]амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (125) 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил]амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (126) 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил]амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (127) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[3,3-диметилбутаноил]амино]метил}бензамид,
- (128) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[циклопентилкарбонил]амино]метил}бензамид,
- (129) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил]бензамид,
- (130) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил]бензамид,
- (131) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[метоксиацетил]амино]метил}бензамид,
- (132) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[циклопропилсульфонил]амино]метил}бензамид,
- (133) 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил]амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (134) 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил]амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (135) 2-Хлор-5-[[метоксиацетил]амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (136) 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил]амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (137) 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил]амино]метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (138) 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[3,3-диметилбутаноил]амино]метил}бензамид,
- (139) 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил]амино]метил}-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (140) 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил]бензамид,
- (141) 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил]бензамид,
- (142) 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[метоксиацетил]амино]метил}бензамид,

- (143) 2-Хлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
- (144) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид
- (145) 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}бензамид
- (146) 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}бензамид,
- (147) 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил}бензамид,
- (148) 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}бензамид,
- (149) 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
- (150) 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-((циклопропилсульфонил)амино)метил}бензамид,
- (151) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (152) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (153) 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил}бензамид,
- (154) 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}бензамид,
- (155) 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-((метоксиацетил)амино)метил}бензамид,
- (156) 2-Хлор-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
- (157) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (158) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (159) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (160) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (161) 2-Хлор-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил}амино]метил}бензамид,
- (162) 2-Хлор-5-[[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил]-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

- (163) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (164) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (165) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (166) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (167) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (168) 2-Хлор-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (169) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил]-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (170) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (171) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (172) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (173) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (174) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (175) 2-Хлор-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (176) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил]-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (177) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (178) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (179) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (180) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (181) 2-Хлор-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]бензамид,
- (182) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,

- (183) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (184) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (185) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил)-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (186) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (187) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (188) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (189) 2-Хлор-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил}амино}метил]бензамид,
- (190) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил)-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (191) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (192) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (193) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (194) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (195) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (196) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)-N-{1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (197) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (198) N-[1-(4-хлорфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (199) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (200) N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (201) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (202) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,

- (203) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (204) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (205) 2-Хлор-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]бензамид,
- (206) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (207) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (208) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (209) 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид,
- (210) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (211) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (212) 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]бензамид,
- (213) 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил]бензамид,
- (214) 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-[[метоксиацетил)амино]метил}бензамид,
- (215) 2-Хлор-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}бензамид,
- (216) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (217) 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид,
- (218) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (219) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (220) 2-Хлор-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (221) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (222) 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

- (223) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (224) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (225) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)-N-[1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (226) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (227) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (228) 2-Хлор-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил}амино}метил]бензамид,
- (229) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил)-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (230) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (231) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (232) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (233) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (234) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (235) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (236) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (237) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (238) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (239) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (240) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (241) 2-Хлор-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил}амино}метил]бензамид,
- (242) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил)-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,

- (243) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (244) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (245) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (246) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (247) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (248) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (249) 2-Хлор-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]бензамид,
- (250) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (251) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (252) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (253) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (254) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (255) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (256) 2-Хлор-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]амино}метил]бензамид,
- (257) 2-Хлор-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил]амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (258) 2-Хлор-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (259) 2-Хлор-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (260) 2-Хлор-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (261) 2-Хлор-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (262) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

- (263) 2-Хлор-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]аминометил]бензамид,
- (264) 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]аминометил]-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (265) 2-Хлор-5-[[метоксиацетил]аминометил]-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (266) 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил]аминометил]-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (267) 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил]аминометил]-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (268) 5-[[2,2-Диметилпропаноил]аминометил]-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (269) 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил]аминометил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (270) 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил]аминометил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (271) 2-Хлор-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]аминометил]бензамид,
- (272) 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил]аминометил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (273) 2-Хлор-5-[[метоксиацетил]аминометил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (274) 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил]аминометил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (275) 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил]аминометил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (276) 5-[[2,2-Диметилпропаноил]аминометил]-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (277) 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил]аминометил]-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (278) 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил]аминометил]-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (279) 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил]аминометил]бензамид,
- (280) 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[метоксиацетил]аминометил]бензамид,
- (281) 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил]аминометил]бензамид,
- (282) 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил]аминометил]-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,

- (283) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (284) 2-Хлор-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-(1-циклопропил-1Н-индазол-4-ил)бензамид,
- (285) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-(1-циклопропил-1Н-индазол-4-ил)-2-(трифторметил)бензамид,
- (286) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (287) 2-Хлор-5-({(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино)метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (288) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[3-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (289) 2-Хлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
- (290) 2,6-Дихлор-N-[1-(3-хлор-4-метилфенил)-1Н-индазол-4-ил]-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
- (291) 2-Хлор-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-5-({(1-трифторметил)циклопропил}карбонил)амино)метил}бензамид,
- (292) 2-Хлор-5-({(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино)метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (293) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[3-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (294) 2,6-Дихлор-N-{1-[3-(дифторметокси)фенил]-1Н-индазол-4-ил}-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
- (295) 2-Хлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1Н-индазол-4-ил]-5-({(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино)метил}бензамид,
- (296) 2,6-Дихлор-N-[1-(4-хлорфенил)-1Н-индазол-4-ил]-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,
- (297) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (298) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (299) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[6-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,
- (300) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(пропан-2-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (301) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индазол-4-ил]бензамид,
- (302) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)-N-{1-[5-(трифторметил)пиридин-3-ил]-1Н-индазол-4-ил}бензамид,

- (303) 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(4-фторфенил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,
- (304) N-{1-[3-(Дифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (305) 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (306) 2,6-Дихлор-3-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-метил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (307) 2,6-Дихлор-3-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-(1-этил-1H-индазол-4-ил)бензамид,
- (308) 2,6-Дихлор-3-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (309) 2-Хлор-5-[[3,3-диметилбутаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (310) 2-Хлор-5-[[циклопентилкарбонил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (311) 2-Хлор-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]бензамид,
- (312) 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (313) 2-Хлор-5-[[метоксиацетил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (314) 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (315) 2-Хлор-5-[[циклопропилсульфонил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (316) 2,6-Дихлор-3-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,
- (317) 5-[[2,2-Диметилпропаноил)амино]метил}-N-{1-[2-метил-4-(трифторметокси)фенил]-1H-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид,
- (318) 2,6-Дихлор-3-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(1,3-тиазол-2-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (319) 2-Хлор-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-[[1-(трифторметил)циклопропил]карбонил)амино]метил]бензамид,
- (320) 2-Хлор-5-[[1-(1-гидроксициклопропил)карбонил)амино]метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,
- (321) 2-Хлор-5-[[3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид-4-ил]бензамид,
- (322) 2,6-Дихлор-3-[[2,2-диметилпропаноил)амино]метил}-N-[1-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(323) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(5-метилпиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(324) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(325) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метилпиридазин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]-2-(трифторметил)бензамид,

(326) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(327) 5-{{(2,2-Диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-метил-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}-2-(трифторметил)бензамид,

(328) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-{1-[4-метокси-3-(трифторметил)фенил]-1H-индазол-4-ил}бензамид,

(329) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(6-метоксипиридин-3-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(330) 2-Хлор-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил}бензамид,

(331) 2,6-Дихлор-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-N-[1-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(332) 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(3,3-диметилбутаноил)амино}метил}бензамид,

(333) 2-Хлор-5-{{(циклопентилкарбонил)амино}метил}-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]бензамид,

(334) 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(1-(трифторметил)циклопропил)карбонил}амино}метил}бензамид,

(335) 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(1-гидроксициклопропил)карбонил}амино}метил}бензамид,

(336) 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(метоксиацетил)амино}метил}бензамид,

(337) 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(3-гидрокси-2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид,

(338) 2-Хлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(циклопропилсульфонил)амино}метил}бензамид,

(339) 2,6-Дихлор-N-[1-(2-циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-3-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}бензамид, and

(340) N-[1-(2-Циклопропилпиридин-4-ил)-1H-индазол-4-ил]-5-{{(2,2-диметилпропаноил)амино}метил}-2-(трифторметил)бензамид,

или его фармацевтически приемлемая соль, или его сольват.

21. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

22. Ингибитор mPGES-1, содержащий соединение по любому из пп. 1-20 или его

фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

23. Ингибитор продукции PGE₂, содержащий соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

24. Профилактическое или терапевтическое средство от заболеваний, связанных с mPGES-1, содержащее соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

25. Профилактическое или терапевтическое средство от заболеваний, связанных с PGE₂, содержащее соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват.

26. Профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, при этом средство используют для профилактики или лечения воспалительного заболевания кишечника, синдрома раздраженной толстой кишки, мигрени, головной боли, люмбаго, стеноза поясничного отдела позвоночного канала, межпозвоночной грыжи, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава, цервико-омо-брахиального синдрома, цервикального спондилеза, эндометриоза, аденомиоза, преждевременных родов, угрозы преждевременных родов, дисменореи, гиперактивности мочевого пузыря, ночной полиурии, интерстициального цистита, нейродегенеративного заболевания, псориаза, ревматоидного артрита, ревматической лихорадки, фибромиалгии, невралгии, комплексного регионарного болевого синдрома, миофасциального расстройства, вирусной инфекции, бактериальной инфекции, грибковой инфекции, ожогового поражения, воспаления и боли после операции, после травмы и после удаления зуба, злокачественной опухоли, атеросклероза, инсульта, подагры, остеоартрита, ювенильного идиопатического артрита, тендосиновита, оссифицирующего лигаментоза, системной красной волчанки, васкулита, панкреатита, нефрита, конъюнктивита, ирита, склерита, увеита, заживления ран, дерматита, экземы, остеопороза, астмы, хронической обструктивной болезни легких, фиброза легких, аллергических заболеваний, семейного аденоматозного полипоза, склеродермы, бурсита, фибромиомы матки, простатита, депрессии, нейрогенного мочевого пузыря, никтурии, дневной полиурии, ночного энуреза, центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, недержания мочи, гиперплазии предстательной железы, хронического простатита или боли при раке.

27. Профилактическое или терапевтическое средство, содержащее соединение по любому из пп. 1-20 или его фармацевтически приемлемую соль, или его сольват, при этом средство используют для профилактики или лечения никтурии, ночной полиурии, гиперактивности мочевого пузыря, нейрогенного мочевого пузыря, ночного энуреза, гиперплазии предстательной железы, центрального несахарного диабета, нефрогенного несахарного диабета, хронического простатита, интерстициального цистита или недержания мочи.

По доверенности