



(51) МПК
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2008145506/04, 12.04.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 12.04.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 18.04.2006 US 60/792,699

(43) Дата публикации заявки: 27.05.2010 Бюл. № 15

(45) Опубликовано: 10.05.2012 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
 поиске: US 20040157849 A1, 12.08.2004. US
 20040171639 A1, 02.09.2004. RU 2272040 C2,
 27.03.2006. RU 2156250 C2, 20.09.2000. RU
 2003132433 A, 20.05.2005.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 18.11.2008

(86) Заявка РСТ:
 US 2007/066515 (12.04.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2007/121299 (25.10.2007)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
 ООО "Юридическая фирма Городиский и
 Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной

(72) Автор(ы):

**БРАУН Брайан С. (US),
 КЕНИГ Джон Р. (US),
 ГОМТСЯН Артур Р. (US),
 ЛИ Чих-Хунг (US)**

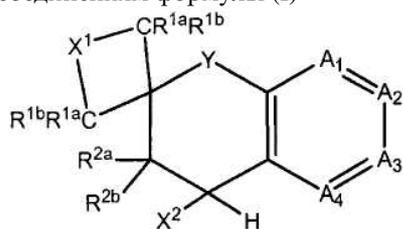
(73) Патентообладатель(и):

ЭББОТТ ЛЭБОРЕТРИЗ (US)

**(54) АНТАГОНИСТЫ ВАНИЛОИДНОГО РЕЦЕПТОРА ПОДТИПА 1(VR1) И ИХ
 ПРИМЕНЕНИЕ**

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к новым
 соединениям формулы (I)



(I)

где X^1 , X^2 , Y, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 и A_4 имеют значения, указанные в описании, которые являются антагонистами ванилоидного рецептора подтипа 1 (VR1), а также к фармацевтической композиции на основе соединений формулы 1 и способам лечения боли, невропатической боли, аллодинии, боли, связанной с воспалением или воспалительным заболеванием, воспалительной гипералгезии, гиперактивности мочевого пузыря и недержания мочи. 7 н. и 15 з.п. ф-лы, 21 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 13/10 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**

(21)(22) Application: **2008145506/04, 12.04.2007**

(24) Effective date for property rights:
12.04.2007

Priority:

(30) Convention priority:
18.04.2006 US 60/792,699

(43) Application published: **27.05.2010 Bull. 15**

(45) Date of publication: **10.05.2012 Bull. 13**

(85) Commencement of national phase: **18.11.2008**

(86) PCT application:
US 2007/066515 (12.04.2007)

(87) PCT publication:
WO 2007/121299 (25.10.2007)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**BRAUN Brajan S. (US),
KENIG Dzhon R. (US),
GOMTSJaN Artur R. (US),
LI Chikh-Khung (US)**

(73) Proprietor(s):

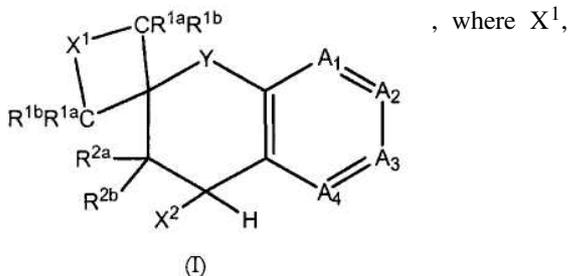
EhBBOTT LEhBORETRIZ (US)

(54) **VANILLOID RECEPTOR SUBTYPE 1 (VR1) ANTAGONISTS AND APPLICATION THEREOF**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: present invention refers to new compounds of formula



X^2 , Y, R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 and A_4 have the values specified in the description, which are vanilloid receptor subtype 1 (VR1) antagonists.

EFFECT: preparing a pharmaceutical composition on the basis of the compounds of formula 1 and developing methods of managing pain, neurotic pain, allodynia, inflammation or inflammatory disease associated pain, inflammatory hyperalgesia, bladder hyperactivity and urine incontinence.

22 cl, 21 ex

RU 2 450 006 C2

RU 2 450 006 C2

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

Данная заявка устанавливает приоритет предварительной заявки США с серийным номером 60/792699, поданной 18 апреля 2006 г.

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

5 Настоящее изобретение относится к соединениям спирохромана формулы (I), которые полезны для лечения нарушений, вызываемых или усиливаемых активностью ванилоидного рецептора подтипа 1 (VR1). Настоящее изобретение также включает
10 фармацевтические композиции, содержащие соединения формулы (I) и способы лечения некоторых типов боли, гиперактивности мочевого пузыря и недержания мочи с использованием вышеупомянутых соединений и вышеупомянутых фармацевтических композиций.

ОПИСАНИЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ

15 Болевые рецепторы (ноцицепторы) представляют собой первичные сенсорные (C и Ad нервные волокна) восходящие нейроны, которые активируются широким спектром болевых стимулов, включая химические, механические, термические и протонные (pH < 6) способы воздействия. Липофильный ванилоид, капсаицин, активирует первичные сенсорные нервные волокна посредством специфического капсаицинового рецептора
20 на поверхности клеток, клонируемого как VR1. Внутривенное введение капсаицина характеризуется начальным ощущением жжения или тепла, за которым следует длительный период обезболивания. Предполагают, что обезболивающий компонент активации рецептора VR1 обусловлен индуцированной капсаицином потерей чувствительности первичного сенсорного афферентного окончания. Таким образом,
25 продолжительные противоболевые эффекты капсаицина привели к клиническому применению аналогов капсаицина в качестве болеутоляющих веществ. Кроме того, капсазепин, антагонист капсаицинового рецептора, может уменьшать вызываемую воспалением гипералгезию у экспериментальных животных. Рецепторы VR1 также
30 локализованы на сенсорных афферентных нейронах, которые возбуждают мочевой пузырь. Капсаицин или резинифератоксин, как было показано, улучшает симптомы недержания после введения в мочевой пузырь.

Рецептор VR1 был назван "полимодалным детектором" болевого стимула, поскольку его можно активировать несколькими путями. Рецепторный канал
35 активируется капсаицином и другими ванилоидами и, таким образом, классифицируется как управляемый лигандами ионный канал. Активация рецептора VR1 капсаицином может блокироваться конкурентным антагонистом рецептора VR1, капсазепином. Канал может также активироваться протонами. В
40 слабощелочных условиях (pH 6-7) аффинность капсаицина в отношении рецептора повышается, в то время как при pH < 6 происходит прямая активация канала. Помимо этого, когда температура мембраны достигает 43°C, канал открывается. Таким образом, нагревание может непосредственно открывать канал в отсутствие лиганда. Аналог капсаицина, капсазепин, который представляет собой конкурентный
45 антагонист капсаицина, блокирует активацию канала в ответ на введение капсаицина, кислоты или нагревания.

Канал представляет собой неспецифический проводник катионов. Как
внеклеточный натрий, так и кальций проникают через щель канала, приводя к
50 деполяризации клеточной мембраны. Эта деполяризация повышает нервную возбудимость, приводя к возникновению биоэлектрического потенциала и передаче болевого нервного импульса к спинному мозгу. Помимо этого, деполяризация периферических нервных окончаний может приводить к выделению пептидов

воспаления, таких как, но ими не ограничиваясь, вещество P и CGRP, приводя к повышенной периферической чувствительности ткани.

Не так давно две группы исследователей сообщили о том, что выведена «молчащая» мышь, у которой отсутствует рецептор VR1. Электрофизиологическое исследование сенсорных нейронов (ганглий заднего корешка) у этих животных показало значительное отсутствие ответов, вызываемых болевыми стимулами, включая капсаицин, нагревание и уменьшение pH. Эти животные не обнаруживали каких-либо явных признаков нарушения поведения и не отличались по ответам на острую не болевую термическую или механическую стимуляцию по отношению к немутантной мыши. VR1 (-/-) мышь также не демонстрировала пониженной чувствительности к нервной ноцицепции, вызванной механическими или термическими телесными повреждениями. Однако VR1 молчащая мышь оказывалась нечувствительной к болевым эффектам капсаицина, введенного внутрикожно, воздействию интенсивного нагревания (50-55°C) и неудачным попыткам вызвать термическую гипералгезию после внутрикожного введения каррагенана.

Соединения настоящего изобретения представляют собой новые антагонисты VR1 и применимы в лечении нарушений, вызываемых или обостряемых активностью ванилоидного рецептора подтипа 1 (VR1), например боли, нейропатической боли, аллодинии, боли, связанной с воспалением или воспалительным заболеванием, воспалительной гипералгезии, гиперактивности мочевого пузыря и недержания мочи.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Определение терминов

Как использовано в данном описании и прилагаемой формуле изобретения, нижеследующие термины имеют следующие значения:

Термин «алкенил», как использовано здесь, обозначает линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную двойную связь, образованную удалением двух атомов водорода. Репрезентативные примеры алкенила включают, но ими не ограничиваются, этенил, 2-пропенил, 2-метил-2-пропенил, 3-бутенил, 4-пентенил, 5-гексенил, 2-гептенил, 2-метил-1-гептенил и 3-деценил.

Термин «алкил», как использовано здесь, обозначает линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 10 атомов углерода. Репрезентативные примеры алкила включают, но ими не ограничиваются, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, н-гексил, 3-метилбутил, 3-метилгексил, 3,3-диметилбутил, 2,2-диметилпентил, 2,3-диметилпентил, н-гептил, н-октил, н-нонил и н-децил.

Термин «алкинил», как использовано здесь, обозначает линейную или разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 2 до 10 атомов углерода и содержащую, по меньшей мере, одну углерод-углеродную тройную связь.

Репрезентативные примеры алкинила включают, но ими не ограничиваются, ацетиленил, 1-пропинил, 2-пропинил, 3-бутинил, 2-пентинил и 1-бутинил.

Термин «алкокси», как использовано здесь, означает алкильную группу, как определено здесь, присоединенную к основному молекулярному фрагменту через атом кислорода. Репрезентативные примеры алкокси группы включают, но ими не ограничиваются, метокси, этокси, пропокси, 2-пропокси, бутокси, трет-бутокси, пентокси и гексилокси.

Термин «арил», как использовано здесь, означает фенильную группу, бициклический арил или трициклический арил. Бициклический арил и трициклический

арил представляют собой углеводородную конденсированную кольцевую систему, не содержащую гетероатомов, где одно или несколько конденсированных колец представляют собой фенильную группу. Бициклический арил является фенильной группой, конденсированной с моноциклической циклоалкильной группой, как определено здесь, моноциклической циклоалкенильной группой, как определено здесь, или с другой фенильной группой. Трициклический арил является бициклическим арилом, конденсированным с моноциклической циклоалкильной группой, как определено здесь, моноциклической циклоалкенильной группой, как определено здесь, или с другой фенильной группой. Фенильная группа, бициклические арилы и трициклические арилы настоящего изобретения присоединены к основному фрагменту через любой замещаемый атом в фенильной группе, бициклических арилах и трициклических арилах соответственно. Фенильная группа, бициклические арилы и трициклические арилы настоящего изобретения могут быть незамещенными или замещенными. Репрезентативные примеры арила включают, но ими не ограничиваются, антраценил, флуоренил, 2,3-дигидро-1Н-инден-1-ил, 2,3-дигидро-1Н-инден-4-ил, инден-1-ил, инден-4-ил, нафтил, фенил, 5,6,7,8-тетрагидронафтален-1-ил, 1,2,3,4-тетрагидронафтален-2-ил и тетрагидронафтил.

Термин "циклоалкил" или "циклоалкан", как использовано здесь, означает моноциклический циклоалкил или бициклический циклоалкил. Моноциклический циклоалкил представляет собой насыщенную углеводородную кольцевую систему, содержащую от трех до восьми атомов углерода и не содержащую гетероатомы. Примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Бициклический циклоалкил представляет собой конденсированную кольцевую систему, в которой моноциклическое циклоалкильное кольцо конденсировано с другой моноциклической циклоалкильной группой, как определено здесь. Моноциклические циклоалкилы и бициклические циклоалкилы настоящего изобретения могут быть незамещенными или замещенными и присоединены к основному фрагменту молекулы через любой способный к замещению атом углерода моноциклических циклоалкилов или бициклических циклоалкилов соответственно.

Термин "циклоалкенил" или "циклоалкен", как использовано здесь, означает моноциклический циклоалкенил или бициклический циклоалкенил. Моноциклический циклоалкенил представляет собой неароматическую частично ненасыщенную углеводородную кольцевую систему, содержащую 4, 5, 6, 7 или 8 атомов углерода и не содержащую гетероатомы. 4-Членная кольцевая система содержит одну двойную связь, 5- или 6-членные кольцевые системы содержат одну или две двойные связи, и 7- или 8-членные кольцевые системы содержат одну, две или три двойные связи. Репрезентативные примеры моноциклических циклоалкенильных групп включают, но ими не ограничиваются, циклобутенил, циклопентенил и циклогексенил. Бициклический циклоалкенил представляет собой углеводородную конденсированную кольцевую систему, в которой моноциклическое циклоалкенильное кольцо конденсировано с моноциклической циклоалкильной группой, как определено здесь, или другой моноциклической циклоалкенильной группой, как определено здесь. Репрезентативные примеры бициклических циклоалкенилов включают, но ими не ограничиваются, азуленил, 4,5,6,7-тетрагидро-3аН-инден, октагидронафтаденил и 1,6-дигидро-пентален. Моноциклические циклоалкенилы и бициклические циклоалкенилы согласно настоящему изобретению могут быть незамещенными или замещенными и присоединены к основному фрагменту молекулы через любой способный к

замещению атом углерода моноциклических циклоалкенилов и бициклических циклоалкенилов, соответственно.

Термин "галоген" или "галоген", как использовано здесь, означает -Cl, -Br, -I или -F.

Термин "галогеналкокси", как использовано здесь, относится к алкокси группе, как определено здесь, в которой один, два, три, четыре, пять или шесть атомов водорода замещены галогеном. Репрезентативные примеры галогеналкокси группы включают, но ими не ограничиваются, хлорметокси, 2-фторэтокси, трифторметокси, 2-хлор-3-фторпентилокси и пентафторэтокси.

Термин "галогеналкил", как использовано здесь, обозначает алкильную группу, как определено здесь, в которой один, два, три или четыре, пять или шесть атомов водорода замещены галогеном. Репрезентативные примеры галогеналкила включают, но ими не ограничиваются, хлорметил, 2-фторэтил, трифторметил, пентафторэтил и 2-хлор-3-фторпентил.

Термин "гетероцикл" или "гетероциклический", как использовано здесь, относится к моноциклическому гетероциклу или бициклическому гетероциклу. Моноциклический гетероцикл является неароматической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой системой, содержащей, по меньшей мере, один гетероатом, выбираемый из группы, состоящей из кислорода, азота или серы. Моноциклические кольцевые системы проиллюстрированы примерами 4-членного кольца, содержащего три атома углерода и один гетероатом, выбираемый из кислорода, азота и серы; или 5-, 6-, 7- или 8-членного кольца, содержащего один, два, три или четыре гетероатома, где гетероатомы независимо выбирают из азота, кислорода и серы, а оставшиеся атомы представляют собой атомы углерода. 5-Членное кольцо содержит 0 или 1 двойную связь. 6-Членное кольцо содержит 0, 1 или 2 двойные связи. 7- или 8-членное кольцо содержит 0, 1, 2 или 3 двойные связи. Моноциклический гетероцикл согласно изобретению может быть незамещенным или замещенным. Репрезентативные примеры незамещенных или замещенных моноциклических кольцевых систем включают, но ими не ограничиваются, азетидинил, азепанил, азепинил, diaзепинил, диоксоланил, диоксанил, дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолинил, изотиазолидинил, изоксазолинил, изоксазолидинил, морфолинил, оксадиазолинил, оксадиазолидинил, оксазолинил, 2-оксо-оксазолинил, оксазолидинил, пиперазинил, пиперидинил (пиперидил), пиранил, пиразолинил, пиразолидинил, пирролинил, пирролидинил, тетрагидрофурил, тетрагидропиранил, тетрагидропиридил, тетрагидротиенил, тиadiaзолинил, тиadiaзолидинил, тиазолинил, тиазолидинил, тиоморфолинил, 1,1-диоксидотиоморфолинил (сульфон тиоморфолина), тиопиранил, 1,4-дiazепанил и тританил. Бициклический гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл, конденсированный с фенильной группой, моноциклической циклоалкенильной группой, как определено здесь, моноциклической циклоалкильной группой, как определено здесь, или моноциклической гетероциклической группой. Бициклические гетероциклы согласно изобретению могут быть незамещенными или замещенными. Репрезентативные примеры бициклических гетероциклов включают, но ими не ограничиваются, бензодиоксинил, бензопиранил, бензотиопиранил, 2,3-дигидроиндолил, индолизинил, тетрагидроизохинолинил, тетрагидрохинолинил, 3-азабицикло[3.2.0]гептил, 3,6-дiazабицикло[3.2.0]гептил, октагидроциклопента[с]пирролил, гексагидро-1H-фуоро[3,4-с]пирролил и октагидропирроло[3,4-с]пирролил. Моноциклические гетероциклы и бициклические гетероциклы настоящего изобретения присоединены к основному фрагменту молекулы через любой способный к замещению атом углерода или азота в

моноциклических гетероциклах или бициклических гетероциклах, соответственно. Гетероатом азота может быть кватернизованным или может быть не кватернизованным, и атомы азота или серы могут быть окисленными или могут быть не окисленными. Помимо этого, азот-содержащие гетероциклические кольца могут
5 быть или могут не быть N-защищенными.

Термин "гетероарил", как использовано здесь, означает моноциклический гетероарил или бициклический гетероарил. Моноциклический гетероарил представляет собой ароматическое пяти- или шестичленное кольцо, в котором, по меньшей мере,
10 один атом выбирают из группы, состоящей из N, O и S, а оставшиеся атомы являются атомами углерода. Пятичленные кольца содержат две двойные связи, а шестичленные кольца содержат три двойные связи. Бициклический гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, конденсированный с фенильной группой, моноциклическим циклоалкилом, как определено здесь, моноциклическим
15 циклоалкенилом, как определено здесь, моноциклическим гетероциклом, как определено здесь, или моноциклическим гетероарилом. Репрезентативные примеры моноциклических и бициклических гетероариллов включают, но ими не ограничиваются, бензотиенил, бензоксазолил, бензимидазолил, бензоксадиазолил, 6,7-
20 дигидро-1,3-бензотиазолил, фуранил (фурил), имидазолил, имидазо[1,2-а]пиридинил, индазолил, индолил, изоиндолил, изоксазолил, изохинолинил, изотиазолил, нафтиридинил, оксадиазолил, оксазолил, пиридоимидазолил, пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, пиразолил, пирролил, хинолинил, тиазолил, тиенил, триазолил, тиadiaзолил, тетразолил, 1,2,3,4-тетрагидро-1,8-нафтиридин-2-ил и 5,6,7,8-
25 тетрагидрохинолин-5-ил. Моноциклические и бициклические гетероарилы настоящего изобретения могут быть замещенными или незамещенными и они присоединены к основному фрагменту молекулы через любой замещаемый атом углерода или азота в моноциклических или бициклических гетероарилах, соответственно. Помимо этого,
30 гетероатом азота может быть кватернизованным или может быть не кватернизованным, атомы азота или серы в группе могут быть окисленными или могут быть не окисленными. Также азот-содержащие кольца могут быть или могут не быть N-защищенными.

Термин "гетероатом", как использовано здесь, относится к атомам азота, кислорода
35 и серы.

Термин "гидроксиалкил", как использовано здесь, означает алкильную группу, как определено здесь, в которой один или два атома водорода замещены на -ОН. Репрезентативные примеры гидроксиалкила включают, но ими не ограничиваются,
40 гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 3-гидроксипропил, 2,3-дигидроксипентил и 2-этил-4-гидроксигептил.

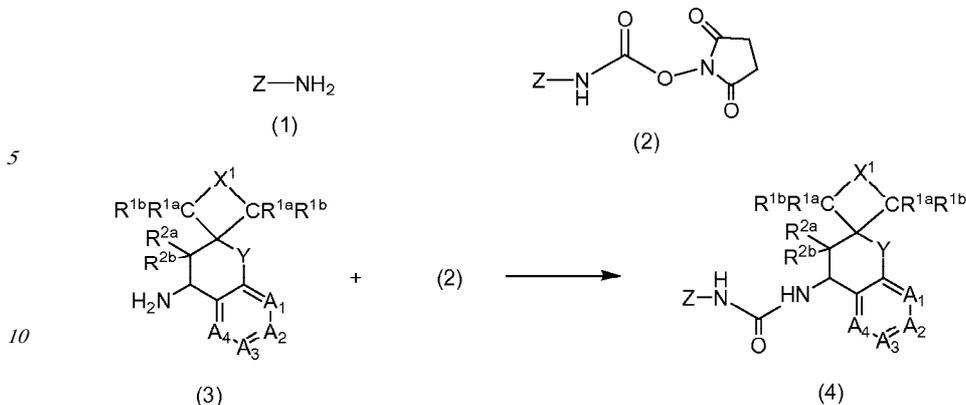
Термин "оксо", как использовано здесь, означает =O группу.

Получение соединений настоящего изобретения

Соединения данного изобретения можно получить путем разнообразных способов
45 синтеза. Репрезентативные методики показаны, но ими не ограничиваются, на схемах 1, 2 и 3.

Схема 1

50



15 Мочевины формулы (4), где X^1 , Y , Z , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , такие, как определено формулой (I), можно получить, как показано на схеме 1. Амины

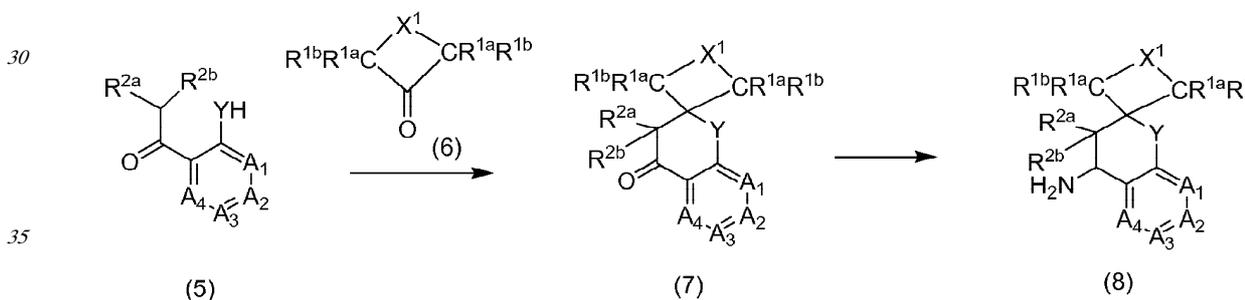
20 формулы (1) можно превратить в соединения формулы (2) реакцией с дисукцинимидилкарбонатом в растворителе, таком как, но им не ограничиваясь, ацетонитрил, дихлорметан или тетрагидрофуран, при температуре приблизительно от комнатной температуры до приблизительно $50^\circ C$, в течение периода времени

25 приблизительно от 2 часов до приблизительно 48 часов.

Обработка соединений формулы (2) аминами формулы (3) в присутствии основания, такого как, но им не ограничиваясь, диизопропилэтиламин или триэтиламин, в растворителе, таком как, но им не ограничиваясь, N,N-

30 диметилформамид, приводит к мочевинам формулы (4). Реакцию можно провести при температуре от приблизительно комнатной температуры до приблизительно $50^\circ C$, в течение периода времени приблизительно от 2 часов до приблизительно 24 часов.

Схема 2



40 Амины формулы (8), где Y представляет собой O , S или $N(R^7)$, и X^1 , R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^7 , A_1 , A_2 , A_3 , A_4 , такие, как определено формулой (I), можно получить, как показано на схеме 2.

45 Соединения формулы (5) после обработки циклическими кетонами формулы (6) в присутствии основания, такого как, но им не ограничиваясь, пирролидин, дают кетоны формулы (7). Реакция обычно ускоряется в растворителе, таком как, но им не ограничиваясь, толуол, при кипячении с обратным холодильником.

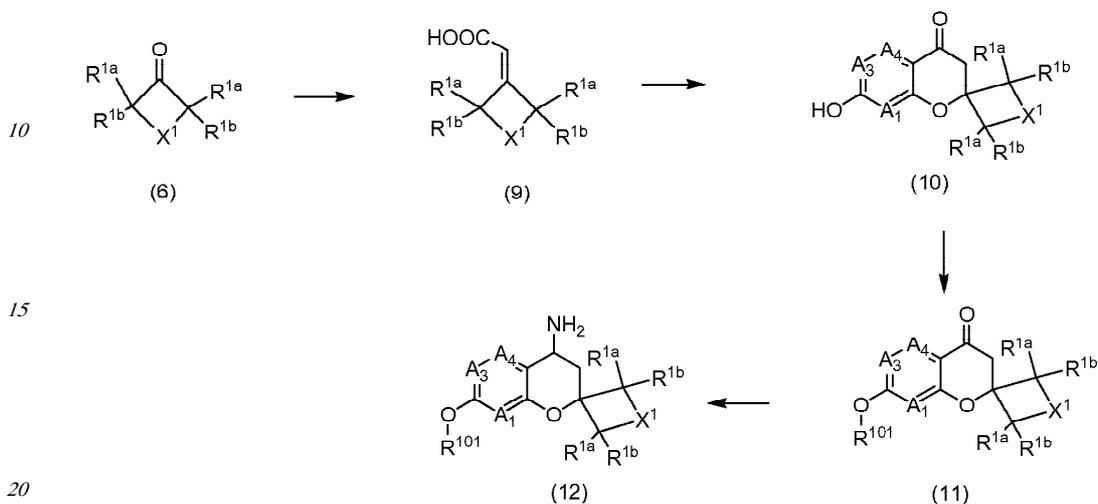
50 Кетоны формулы (7) можно превратить в амины формулы (8) (а) при обработке соединений формулы (7) гидрохлоридом метоксиламина и основанием, таким как, но им не ограничиваясь, пиридин или триэтиламин; и (б) при обработке продукта, полученного на стадии (а) восстанавливающим агентом.

Стадию (а) обычно проводят в спиртовом растворителе, таком как, но им не ограничиваясь, метанол, при температуре приблизительно от комнатной температуры до приблизительно $50^\circ C$, в течение периода времени от приблизительно 1 часа до

приблизительно 10 часов.

Примеры восстанавливающих агентов, используемых на стадии (b), включают, но ими не ограничиваются, водород и 10% палладий на углероде в кислых условиях, водород/никель Ренея и литийалюминий гидрид.

5 Схема 3



Амины формулы (12), где X^1 , R^{1a} , R^{1b} , A_1 , A_3 , A_4 , являются такими, как определено в формуле (I), и R^{101} является алкилом или $(R^{1a}R^{1b})_q-R_E$, где R_E , q , R^{1a} и R^{1b} являются такими, как определено в формуле (I), можно получить, как показано на схеме 3.

25 Циклические кетоны формулы (6) можно превратить в соединения формулы (9), если обработать их бромуксусной кислотой и диэтилфосфатом в присутствии основания, такого как, но им не ограничиваясь, гидрид натрия, в растворителе, таком как, но им не ограничиваясь, 1,2-диметоксиэтан, приблизительно при комнатной

30 температуре.

Соединения формулы (9) после обработки фосфор(III) оксихлоридом и резорцинолом в присутствии хлорида цинка дают соединения формулы (10).

35 Алкилирования соединений формулы (10) можно достичь, например, обработкой алкилирующим агентом формулы $R^{101}-X$, в котором X является уходящей группой, такой как, но ею не ограничиваясь, Cl , Br , I , трифлат или метансульфонат, в присутствии основания, такого как, но им не ограничиваясь, карбонат калия или гидрид натрия.

40 Соединения формулы (11) можно превратить в соединения формулы (12), используя условия реакции для превращения (7) в (8), как описано в схеме 2.

45 Следует понимать, что описываемые здесь схемы служат только для иллюстративных целей и что при обычной экспериментальной работе, включая соответствующее выполнение последовательности синтетических подходов, защита любой химической функциональной группы, которая несовместима с условиями реакции, и удаление таких защитных групп, включено в объем изобретения.

Соединения настоящего изобретения

50 Соединения по изобретению могут иметь формулу (I), как описано здесь. Более подробно, соединения формулы (I) могут включать, но ими не ограничиваясь, соединения, где Y выбирают из группы, состоящей из $-S-$, $-S(O)$, $-S(O)_2$, $-O-$, $-N(R^7)-$ или $-C(R^{1a}R^{1b})-$, более предпочтительно $-O-$. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3

представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 представляет собой $-N(H)C(O)N(H)-Z$.

Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 представляет собой $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$.

Соединениями, включенными в настоящее изобретение, также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$.

Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p составляет 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$.

Соединениями, включенными в настоящее изобретение, также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p составляет 1 или 2; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$.

Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m^-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2

является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2, и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$, p может быть равным 1 или 2, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой N; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой N, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, и n может быть равным 1, 2 или 3.

5 Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой N; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой N, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n может быть равным 1, 2 или 3; и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z. Соединениями, включаемыми в настоящее изобретение,

10 также являются те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой N; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой N, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n может быть равным 1, 2 или 3; и X² является -

(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R⁴, R⁵, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как

15 описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой N; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой N, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-(R^{1a}R^{1b})-; и p может быть равным 1

20 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой N; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; A₄ представляет собой N, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p равно 1

25 или 2; и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой N; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; A₄ представляет собой N, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p равно 1 или 2; и X² является -

30 (CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R⁴, R⁵, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой N; A₃ представляет собой N; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение

35 включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой N; A₃ представляет собой N; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X² является -

40 N(H)C(O)N(H)-Z. Соединениями по изобретению являются также те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой N; A₃ представляет собой N; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X² является -(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду,

45 что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R³, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой N; A₃ представляет собой N; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, и n может быть равным 1, 2 или 3.

50 Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой N; A₃ представляет собой N; и A₄

представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1

является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является -
 $(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений
 R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как
 5 описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1
 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4
 10 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1
 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет
 собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет
 собой CR^5 ; A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может
 быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в
 15 настоящее изобретение, также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1
 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; A_4
 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1
 или 2; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех
 20 нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и
 R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет
 собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет
 25 собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение
 включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2
 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой N , X^1
 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является - $N(H)C(O)N(H)-$
 30 Z . Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет
 собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет
 собой N ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть
 равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для
 35 всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^4 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g
 и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1
 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4
 40 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3.
 Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1
 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4
 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и
 45 X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение,
 являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2
 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой N , X^1
 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является -
 50 $(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений
 R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^3 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как
 описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1

представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N; и A_4 представляет собой N, X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N; и A_4 представляет собой N, X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N, X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^3 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A_1 представляет собой N; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3

представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$.

Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в
 5 которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой N ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений
 10 R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^4 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение
 15 включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для
 20 всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3.
 30 Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в
 45 которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ;
 50 A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой N ;

A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$.
 Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 ,
 5 R^3 , R^5 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле
 изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение
 10 включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является -
 15 $N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является -
 20 $N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в
 виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^4 , R^6 , R_A ,
 R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4
 25 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3;
 30 и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в данное изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является -
 35 $(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1
 40 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3
 45 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой N ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является -
 50 $(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является -
 $(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений

R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^4 , R^6 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями по изобретению являются также те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, m может быть равным 1, 2, 3 или 4, и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , R^3 , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, и n может быть равным 1, 2 или 3. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_nG^1-$, n может быть равным 1, 2 или 3; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; и p может быть равным 1 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, также являются те, в которых Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой N , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_p-G^1-C(R^{1a}R^{1b})-$; p может быть равным 1 или 2; и X^2 является $-(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z$. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a} , R^{1b} , R^{2a} , R^{2b} , R^x , R^y , G^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R_A , R_B , R_E , R^7 , Z , R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O , A_1 представляет собой CR^3 ; A_2 представляет собой CR^4 ; A_3 представляет собой CR^5 ; и A_4 представляет собой CR^6 , X^1 является $-(CR^{1a}R^{1b})_m-$, и m может быть равным 1, 2, 3 или 4. Изобретение

включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 1, и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 1, X² является -N(H)C(O)N(H)-Z, и Z является моноциклическим или бициклическим кольцом, выбираемым из группы, состоящей из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, гетероарила и арила; где каждый Z является независимо незамещенным или замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из оксо, алкила, галогеналкила, галогена, -NO₂, -CN, -OH, алкокси, галогеналкокси, -NH₂, -N(H)(алкил), -N(алкил)₂, -C(O)алкила, -C(O)ОН, -C(O)Оалкила, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(алкил), -C(O)N(алкил)₂, -S(алкил), -S(O)алкила, -S(O)₂алкила, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(алкил), -S(O)₂N(алкил)₂, R_E, и -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E. Предпочтительно Z является бициклическим кольцом, наиболее предпочтительно гетероарилом, наиболее предпочтительно индазолилом. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 1, и X² является -(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п. 1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 2, и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 2, X² является -N(H)C(O)N(H)-Z, и Z является моноциклическим или бициклическим кольцом, выбираемым из группы, состоящей из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, гетероарила и арила; где каждый Z является независимо незамещенным или замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из оксо, алкила, галогеналкила, галогена, -NO₂, -CN, -OH, алкокси, галогеналкокси, -NH₂, -N(H)(алкил), -N(алкил)₂, -C(O)алкила, -C(O)ОН, -C(O)Оалкила, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(алкил), -C(O)N(алкил)₂, -S(алкил), -S(O)алкила, -S(O)₂алкила, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(алкил), -S(O)₂N(алкил)₂, R_E и -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E. Предпочтительно Z является бициклическим кольцом, наиболее предпочтительно гетероарилом, наиболее предпочтительно индазолилом. Соединениями по изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 2, и X² является -(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п. 1.

Изобретение включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 3, и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z.

5 Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 3, X² является -N(H)C(O)N(H)-Z, и Z является моноциклическим или
10 бициклическим кольцом, выбираемым из группы, состоящей из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, гетероарила и арила; где каждый Z является независимо незамещенным или замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из оксо, алкила, галогеналкила, галогена, -NO₂, -CN, -OH, алкокси, галогеналкокси, -NH₂, -N(H)(алкил), -N(алкил)₂, -C(O)алкила, -C(O)OH, -
15 C(O)Оалкила, -C(O)NH₂, -C(O)N(H)(алкил), -C(O)N(алкил)₂, -S(алкил), -S(O)алкила, -S(O)₂алкила, -S(O)₂N(H)₂, -S(O)₂N(H)(алкил), -S(O)₂N(алкил)₂, R_E, и -(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E. Предпочтительно Z представляет собой бициклическое кольцо, наиболее предпочтительно гетероарил, наиболее предпочтительно индазол. Соединениями по
20 изобретению также являются те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, m равно 3, и X² является -(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y,
25 R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п. 1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄
30 представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, и n может быть равным 1, 2 или 3. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n равно 2, G представляет собой O;
35 и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n равно 2, G представляет собой N(R^x); R^x является водородом, алкилом,
40 галогеналкилом, R^y, -C(O)Оалкилом или -C(O)OR^y; и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z. Соединениями, включенными в настоящее изобретение, являются также те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -
45 (CR^{1a}R^{1b})_nG¹-, n может быть равным 1, 2 или 3; и X² является -(CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п. 1.

Настоящее изобретение также включает соединения, где Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой N; и A₄
50 представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; и p может быть равным 1 или 2. Настоящее изобретение также включает соединения, где Y

представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой N; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p может быть равным 1 или 2; и X² является -N(H)C(O)N(H)-Z.

5 Соединениями, включенными в настоящее изобретение, также являются те, в которых Y представляет собой O, A₁ представляет собой CR³; A₂ представляет собой CR⁴; A₃ представляет собой CR⁵; и A₄ представляет собой CR⁶, X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-C(R^{1a}R^{1b})-; p может быть равным 1 или 2; и X² является -
 10 (CR^gR^h)_q-N(H)C(O)N(H)-Z. Имеется в виду, что для всех нижеследующих соединений R^{1a}, R^{1b}, R^{2a}, R^{2b}, R^x, R^y, G¹, R³, R⁴, R⁵, R⁶, R_A, R_B, R_E, R⁷, Z, R^g и R^h являются такими, как описано в формуле изобретения в п.1.

Композиции изобретения

15 Изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Композиции содержат соединения по изобретению, включенные в рецептуру совместно с одним или несколькими нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями. Можно составить
 20 рецептуру фармацевтических композиций для орального применения в твердой или жидкой форме, для парентеральной инъекции или для ректального применения.

Термин «фармацевтически приемлемый носитель», как использовано здесь, означает нетоксичный инертный твердый, полутвердый или жидкий наполнитель, разбавитель, материал для заключения в капсулу или вспомогательную рецептуру
 25 любого типа. Некоторые примеры веществ, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемых носителей, представляют собой сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал или картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как натрий
 30 карбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный тракагант; солод; желатин; тальк; кокосовое масло и воск для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, масло семян хлопчатника, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар;
 35 забуферивающие агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт, и растворы фосфатного буфера, а также другие нетоксичные совместимые лубриканты, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, а также
 40 в композиции могут присутствовать окрашивающие добавки, антиадгезивы, глазировочные средства, подсластители, флаворанты и ароматизаторы, консерванты и антиоксиданты, согласно решению специалиста в области составления рецептур.

Фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить человеку или другим млекопитающим орально, ректально, парентерально, интрацистернально,
 45 интравaginaльно, внутривбрюшинно, местно (как порошки, мази или капли), буккально или в виде оральных или назальных спреев. Термин «парентерально», как использовано здесь, относится к способам введения, включая внутривенную, внутримышечную, внутривбрюшинную, надчревную, подкожную, внутрисуставную
 50 инъекцию и вливание.

Фармацевтические композиции для парентеральной инъекции включают фармацевтически приемлемые стерильные водные или неводные растворы, дисперсии, суспензии или эмульсии и стерильные порошки для их восстановления путем

растворения в стерильные, пригодные для инъекций, растворы или дисперсии.

Примеры подходящих водных и неводных носителей, разбавителей, растворителей или средств доставки включают воду, этанол, полиолы (пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, глицерин и т.п. и подходящие смеси из них), растительные масла (такие как оливковое масло) и пригодные для инъекций органические эфиры, такие как этил олеат, или подходящие смеси из них. Подходящая текучесть композиции может поддерживаться, например, путем использования покрывающего слоя, такого как лецитин, путем поддержания требуемого размера частиц в случае дисперсий и путем применения поверхностно-активных веществ.

Эти композиции могут также содержать вспомогательные средства, такие как консерванты, увлажняющие средства, эмульгаторы и диспергирующие вещества. Предотвращение действия микроорганизмов обеспечивают различными антибактериальными и противогрибковыми средствами, например парабенами, хлорбутанолом, фенолом, сорбиновой кислотой и т.п. Также желательно включить изотонические агенты, например сахара, хлорид натрия и т.п. Пролонгированную адсорбцию фармацевтических форм, предназначенных для инъекций, можно осуществить путем использования агентов, замедляющих адсорбцию, например моностеарата алюминия и желатина.

В некоторых случаях для осуществления пролонгированного действия лекарственного средства часто желательно замедлить адсорбцию лекарственного средства из подкожной или внутримышечной инъекции. Это можно выполнить путем использования жидкой суспензии кристаллического или аморфного вещества, обладающего низкой растворимостью в воде. Скорость адсорбции лекарственного средства может зависеть от скорости его растворения, которая, в свою очередь, может зависеть от размера кристаллов и кристаллической формы. Альтернативно, парентерально вводимые лекарственные средства можно вводить путем растворения или суспендирования лекарственного средства в масляном средстве доставки.

Суспензии, в дополнение к активным соединениям, могут содержать суспендирующие агенты, например этоксилированные изостеариловые спирты, полиоксиэтиленсорбит и сложные эфиры сорбита, микрокристаллическую целлюлозу, метагидроксид алюминия, бентонит, агар-агар, трагакант и их смеси.

По желанию и для более эффективного распределения, соединения по изобретению можно ввести в системы медленного высвобождения или в системы целевой доставки, такие как полимерные матрицы, липосомы и микросферы. Их можно простерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно растворить в стерильной воде или в некоторых других стерильных средах, предназначенных для инъекций, непосредственно перед использованием.

Предназначенные для инъекций формы пролонгированного действия можно изготовить путем формирования микрокапсулированных матриц лекарственного средства в биodeградируемых полимерах, таких как полилактид-полигликолид. В зависимости от соотношения лекарственное средство/полимер и природы каждого отдельного используемого полимера, можно контролировать скорость высвобождения лекарственного средства. Примеры других биodeградируемых полимеров включают поли(ортоэфиры) и поли(ангидриды). Предназначенные для инъекций формы пролонгированного действия также получают путем введения лекарственного средства в липосомы или микроэмульсии, которые совместимы с

тканями тела.

Рецептуры, предназначенные для инъекций, можно простерилизовать, например, путем фильтрации через задерживающий бактерии фильтр или путем введения стерилизующих агентов в виде стерильных твердых композиций, которые можно
5 растворить в стерильной воде или в некоторых других стерильных средах, предназначенных для инъекций, непосредственно перед использованием.

Препараты, предназначенные для инъекций, например стерильные водные или маслянистые суспензии для инъекций, можно составить по рецептуре согласно
10 способу, известному в данной области, используя подходящие диспергирующие или смачивающие агенты и суспендирующие агенты. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильный раствор для инъекций, суспензию для инъекций или эмульсию для инъекций в нетоксичном, парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, таком как раствор в 1,3-бутандиоле. Среди подходящих
15 средств доставки или растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера, U.S.P. и изотонический раствор хлорида натрия. Помимо этого в качестве растворителя или суспендирующей среды обычно используют стерильные нелетучие масла. Для этой цели можно использовать любое легкое нелетучее масло,
20 включая синтетические моно- или диглицериды. Помимо этого, для изготовления средств для инъекций используют жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Твердые дозированные формы для орального применения включают капсулы, таблетки, пилюли, порошки и гранулы. В таких твердых дозированных формах одно
25 или несколько соединений по изобретению смешивают, по меньшей мере, с одним инертным фармацевтически приемлемым носителем, таким как натрий цитрат или дикальций фосфат и/или а) с наполнителями или разбавителями, такими как крахмалы, лактоза, сахароза, глюкоза, маннит и салициловая кислота; б) со связующими, такими как карбоксиметилцеллюлоза, альгинаты, желатин, поливинилпирролидон, сахароза и
30 гуммиарабик; в) с увлажнителями, такими как глицерин; д) с дезинтегрирующими агентами, такими как агар-агар, карбонат кальция, картофельный или маниоковый крахмал, альгиновая кислота, определенные силикаты и карбонат натрия; е) с замедлителями схватывания раствора, такими как парафин; ф) с ускорителями адсорбции, такими как четвертичные аммониевые соединения; г) со смачивающими
35 агентами, такими как цетиловый спирт и глицерина моностеарат; h) с абсорбентами, такими как каолиновая и бентонитовая глина; и i) с лубрикантами, такими как тальк, стеарат кальция, стеарат магния, твердые полиэтиленгликоли, лаурилсульфат натрия и их смеси. В случае капсул, таблеток и пилюль дозированная форма может также
40 содержать забуферивающие агенты.

Твердые композиции аналогичного типа можно также использовать как наполнители в мягких и жестких наполняемых желатиновых капсулах, используя
лактозу или молочный сахар, а также полиэтиленгликоли с высокой молекулярной
45 массой.

Твердые дозированные формы в виде таблеток, драже, капсул пилюль и гранул можно изготовить с покрытиями или оболочками, такими как энтеросолюбильные
покрытия и другие покрытия, хорошо известными в области составления
фармацевтических рецептур. Они могут необязательно содержать замутнители и могут
50 также представлять собой композицию, из которой они высвобождают активный ингредиент(ы) только, или преимущественно, в определенной части кишечного тракта замедленным способом. Примеры материалов, используемых для замедленного высвобождения активного агента, могут включать полимерные вещества и воски.

Композиции для ректального или вагинального применения представляют собой предпочтительно суппозитории, которые можно изготовить путем смешивания соединений этого изобретения с подходящими не вызывающими раздражения носителями, такими как масло какао, полиэтиленгликоль или воск для суппозиторияев, которые представляют собой твердое вещество при температуре окружающей среды, но жидкие при температуре тела, и, таким образом, плавятся в прямой кишке или вагине, и выделяют активное соединение.

Жидкие дозированные формы для орального применения включают фармацевтически приемлемые эмульсии, микроэмульсии, растворы, суспензии, сиропы и эликсиры. Помимо активных соединений жидкие дозированные формы могут содержать инертные разбавители, обычно используемые в данной области, такие как, например, воду или другие растворители, солюбилизующие агенты и эмульгаторы, такие как этиловый спирт, изопропиловый спирт, этилкарбонат, этилацетат, бензиловый спирт, бензил бензоат, пропиленгликоль, 1,3-бутиленгликоль, диметилформамид, масла (в частности, масло семян хлопчатника, арахисовое, кукурузное, масло пророщенных семян, оливковое, касторовое и кунжутное масла), глицерин, тетрагидрофуруриловый спирт, полиэтиленгликоли и сложные эфиры жирных кислот сорбита и их смеси

Помимо инертных разбавителей оральные композиции могут также включать вспомогательные средства, такие как смачивающие агенты, эмульгаторы и суспендирующие агенты, подсластители, флаворанты добавки и ароматизаторы.

Дозированные формы для местного или чрескожного применения соединения этого изобретения включают мази, пасты, кремы, лосьоны, гели, порошки, растворы, спреи, средства для ингаляции или повязки. Требуемое соединение по изобретению смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами или буферами, которые могут потребоваться. Глазные рецептуры, ушные капли, глазные мази, порошки и растворы также рассматривают как входящие в объем данного изобретения. Мази, пасты, кремы и гели могут содержать, помимо активного соединения по изобретению, животные и растительные жиры, масла, воски, парафины, крахмалы, трагакант, производные целлюлозы, полиэтиленгликоли, кремнийорганические вещества, бентониты, кремниевую кислоту, тальк и оксид цинка или их смеси.

Порошки и спреи могут содержать, помимо соединений по изобретению, лактозу, тальк, кремниевую кислоту, гидроксид алюминия, силикаты кальция и полиамидный порошок или смесь этих веществ. Спреи могут дополнительно содержать обычные пропелленты, такие как хлорфторуглероды.

Соединения по изобретению также можно применять в виде липосом. Как известно в данной области, липосомы обычно получают из фосфолипидов или других липидных веществ. Липосомы обычно формируют моно- или мультислойные гидратированные жидкие кристаллы, которые диспергированы в водной среде. Можно использовать любой нетоксичный физиологически приемлемый и метаболизируемый липид, способный к образованию липосом. Настоящие композиции в виде липосом могут содержать, помимо соединений по изобретению, стабилизаторы, консерванты и т.п. Предпочтительными липидами являются природные и синтетические фосфолипиды и фосфатидилхолины (лецитины), используемые по отдельности или вместе.

Способы формирования липосом известны в данной области. См., например, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y., (1976),

р 33 et seq.

Дозированные формы для местного применения соединения данного изобретения включают порошки, аэрозоли, мази и средства, применяемые для ингаляции. Активное соединение смешивают в стерильных условиях с фармацевтически приемлемым носителем и любыми необходимыми консервантами, буферами или пропеллентами. Офтальмологические рецептуры, глазные мази, порошки и растворы также рассматриваются как входящие в объем этого изобретения. Водные жидкие композиции по изобретению также являются практически применимыми.

Термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к тем солям, которые, в рамках действующего медицинского заключения, пригодны для применения в контакте с тканями человека и низших животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск. Фармацевтически приемлемые соли хорошо известны в данной области. Соли можно получить *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений по изобретению или отдельно реакцией функциональной группы свободного основания с подходящей органической кислотой. Репрезентативные примеры кислотно-аддитивных солей включают, но ими не ограничиваются, ацетат, адипат, альгинат, цитрат, аспартат, бензоат, бензолсульфонат, бисульфат, бутират, камфорат, камфорасульфат, диглюконат, глицерофосфат, гемисульфат, гептаноат, гексаноат, фумарат, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, 2-гидроксиэтансульфонат (изетионат), лактат, малеат, метансульфонат, никотинат, 2-нафталинсульфонат, оксалат, памоат, пектинат, персульфат, 3-фенилпропионат, пикрат, пивалат, пропионат, сукцинат, тартрат, тиоцианат, фосфат, глутамат, бикарбонат, *p*-толуолсульфонат и ундеканат.

Также основные азотсодержащие группы можно кватернизовать такими агентами, как низшие алкилгалогениды, такими как метил-, этил-, пропил- и бутилхлоридами, бромидами и йодидами; диалкилсульфатами, такими как диметил-, диэтил-, дибутил- и диамилсульфатами; длинноцепочечными галогенидами, такими как децил-, лаурил-, миристил- и стеарилхлоридами, бромидами и йодидами; арилалкилгалогенидами, такими как бензил- и фенетилбромидами и другими. При этом получают водо- или маслорастворимые или диспергируемые в воде или в масле продукты.

Примеры кислот, которые можно использовать для образования фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей, включают такие неорганические кислоты, как соляная кислота, бромистоводородная кислота, серная кислота и фосфорная кислота, и такие органические кислоты, как щавелевая кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота и лимонная кислота.

Основные аддитивные соли можно получить *in situ* в ходе конечного выделения и очистки соединений данного изобретения реакцией фрагмента, содержащего карбоновую кислоту, с подходящим основанием, таким как гидроксид, карбонат или бикарбонат фармацевтически приемлемого катиона металла или с аммонием, или с органическим первичным, вторичным или третичным амином. Фармацевтически приемлемые соли включают, но ими не ограничиваются, соли на основе катионов щелочных металлов или щелочноземельных металлов, такие как соли лития, натрия, калия, кальция, магния и алюминия, и т.п., и нетоксичные катионы четвертичного аммония и катионы аминов, включая аммоний, тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, метиламин, диметиламин, триметиламин, триэтиламин, диэтиламин, этиламин и им подобные. Другие репрезентативные органические амины, пригодные для образования основных аддитивных солей, включают этилендиамин,

этаноламин, диэтаноламин, пиперидин и пиперазин.

Термин "фармацевтически приемлемое пролекарство" или "пролекарство", как использовано здесь, обозначает те пролекарства соединений по изобретению, которые в рамках действующего медицинского заключения пригодны для применения в контакте с тканями людей и низших животных, не вызывая чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции и т.п., в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск, и эффективным для их предназначения. Пролекарства по формулы (I), например, путем гидролиза в крови. Подробное обсуждение представлено у T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, V. 14 of the A.C.S. Symposium Series, и у Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press (1987).

Изобретение рассматривает фармацевтически активные соединения, либо синтезированные химически, либо образованные путем биотрансформации in vivo до соединений формулы (I).

Методы изобретения

Соединения и композиции по изобретению полезны для улучшения или предотвращения нарушений, в которые вовлечена активация рецептора VR1, такие как, но ими не ограничиваясь, боль, воспалительная термическая гипералгезия, гиперактивность мочевого пузыря и недержание мочи, как описано у Nolano, M. et al., Pain. Vol. 81. pages 135-145, (1999); Caterina, M.J. and Julius, D., Annu. Rev. Neurosci. Vol. 24. pages 487-517 (2001); Caterina, M.J. et al., Science Vol. 288 pages 306-313 (2000); Caterina, M.J. et al., Nature Vol. 389 pages 816-824 (1997); Fowler, C. Urology Vol. 55 pages 60-64 (2000); и Davis, J. et al., Nature Vol. 405 pages 183-187.

Настоящее изобретение также обеспечивает фармацевтические композиции, которые содержат соединения настоящего изобретения. Фармацевтические композиции содержат соединения настоящего изобретения, которые можно включить в рецептуру совместно с одним или несколькими нетоксичными фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями.

Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации, а не для ограничения объема изобретения, как определено в прилагаемой формуле изобретения.

Пример 1

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевина

Пример 1А

спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

Смесь 2'-гидроксиацетофенона (Aldrich, CAS# 118-93-4, 2,72 г, 20 ммоль), циклогексанона (2,7 мл, 26,1 ммоль) и пирролидина (1,66 мл, 19,9 ммоль) перемешивали в 6 мл толуола при комнатной температуре в течение 1 ч и при кипячении с обратным холодильником (с насадкой Дина-Старка) в течение 4 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь разбавляли эфиром (30 мл), последовательно промывали 2N HCl (10 мл), 2N NaOH (10 мл) и H₂O (10 мл), сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Выпаривание летучих веществ под вакуумом давало неочищенное названное в заголовке соединение, которое использовали без дальнейшей очистки.

Пример 1В

спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

К раствору продукта из примера 1А (3,022 г, 13,99 ммоль) в метаноле (50 мл)

добавляли гидрохлорид метоксиламина (1,17 г, 14,0 ммоль) и пиридин (5,7 мл, 70,5 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и затем выпаривали под вакуумом. Остаток распределяли между этилацетатом и H₂O и затем органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом.
 5 Полученный таким образом остаток растворяли в метаноле (50 мл) и гидрировали (из баллона) над 10% Pd-на углероде в присутствии 4 капель конц. HCl в течение ночи при комнатной температуре. По прошествии этого времени катализатор отфильтровывали (через целит) и фильтрат выпаривали под вакуумом. Остаток
 10 переводили в эфир (50 мл) и экстрагировали 1N HCl (3×20 мл). Эти кислые экстракты затем защелачивали до pH 10 2N NaOH и экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали под вакуумом, получая названное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета, 880
 15 мг (29%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,52 (м, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,82 (тд; J=7,4, 1,3 Гц; 1H), 6,69 (дд; J=8,1, 1,3 Гц; 1H), 3,83 (дд; J=11,1, 6,3 Гц; 1H), 2,08 (дд; J=13,5, 6,3 Гц; 1H), 1,90 (м, 1H), 1,74 (м, 2H), 1,31-1,57 (м, 8H); МС (ESI⁺) *m/z* 218 (M+H).

Пример 1С

метил-4-(3-спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-илуреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат
 20 Продукт примера 1В (880 мг, 4,06 ммоль) перемешивали с продуктом примера 1Н (1,34 г, 4,04 ммоль) и диизопропилэтиламино (1,1 мл, 6,33 ммоль) в 20 мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени N,N-диметилформамид удаляли под вакуумом и остаток растворяли в H₂O.
 25 Формируемый таким образом преципитат отделяли фильтрованием и сушили на воздухе, получая названное в заголовке соединение в виде твердого вещества желто-коричневого цвета, которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 1D

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевина
 30 Продукт примера 1С (4,06 ммоль) суспендировали в метаноле (20 мл) и обрабатывали 5N метанольным раствором NaOH (3,3 мл, 16,5 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин, затем выливали в H₂O (100 мл). Образующийся преципитат собирали фильтрованием и сушили на воздухе,
 35 получая названное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета, 794 мг (43%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,01 (уш., 1H), 8,67 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,31 (д, J=7,8 Гц, 1H), 7,23 (J=7,8 Гц, 1H), 7,16 (м, 1H), 7,08 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,90 (тд; J=7,5, 1,0 Гц; 1H), 6,80 (дд; J=7,9, 1,0 Гц; 1H), 6,72 (д, J=8,1 Гц, 1H), 4,98 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 1,33-1,82 (м, 11H). МС (ESI⁺) *m/z* 377 (M+H).

Пример 1E

4-нитро-1H-индазол
 2-Метил-3-нитроанилин (20 г) в уксусной кислоте (~200 мл) обрабатывали NaNO₂ (20 г) в воде (50 мл) при 4°C (при механическом перемешивании). Реакционной
 45 смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой (700 мл) и смесь фильтровали. Твердое вещество сушили при 45°C в вакуумной печи в течение ночи с получением названного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (ДМСО-*d*₆) δ 8,56 (с, 1H), 8,2-8,05 (дд, 2H), 7,6 (т, 1H).

Альтернативно, в 4-горлую 5-литровую круглодонную колбу с теплоизолирующим чехлом, снабженную механической мешалкой и термопарой, загружали нитроанилин (100 г, 1,0 эквив.) и уксусную кислоту (2000 мл). Раствор охлаждали до

14°C. Быстро в один прием добавляли охлажденный примерно до 1°C (на бане со льдом) раствор нитрита натрия (100 г, 2,2 эквив.) в воде (250 мл). Внутренняя температура поднималась от 14°C до 27,6°C за 5 мин, оставаясь при этой температуре в течение 5 мин, перед тем как постепенно понизиться до 15°C. Смесь перемешивали в течение 24 ч, после чего концентрировали под вакуумом до объема приблизительно 500 мл. Остаток ресуспендировали в воде (1800 мл) при температуре окружающей среды в течение 21 часа. Твердое вещество оранжевого цвета отфильтровывали, промывали водой (3×250 мл) и сушили в вакуумной печи при 70°C до получения 97,0 г названного в заголовке соединения в виде твердого вещества ярко-оранжевого цвета.

Пример 1F

метил-4-нитро-1H-индазол-1-карбоксилат

NaH (0,3 г, 12,5 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) обрабатывали продуктом примера 1E (1,33 г, 10 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Смесь обрабатывали метилхлорформиатом (0,9 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь обрабатывали водой и фильтровали до получения названного в заголовке соединения в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,19 (с, 3H), 7,9 (т, 1H), 8,38 (д, 1H), 8,62 (д, 1H), 8,85 (с, 1H).

Альтернативно, в 3-горлую 2-литровую колбу в теплоизолирующем кожухе, снабженную механической мешалкой, термопарой и воронкой для добавления, загружали 95,2 г продукта из примера 1E и N,N-диметилформамид (650 мл). Темный раствор охлаждали до 10°C и через воронку добавляли 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ена (96,0 г, 1,1 эквив.) так, чтобы внутренняя температура не превышала 15°C. После охлаждения смеси до 10°C через воронку добавляли метилхлорформиат (108,5 г, 2,0 эквив.) так, чтобы внутренняя температура не превышала 25°C. После 1 часа перемешивания при 10°C добавляли водный 10% раствор двуокислого фосфата калия (500 мл) и смесь перемешивали в течение 15 часов. Получившееся в результате твердое вещество коричневого цвета отфильтровывали и реакционный сосуд промывали водным 10% раствором двуокислого фосфата калия (2×150 мл). Промывочные растворы добавляли к твердому веществу на фильтре. Получающееся в результате твердое вещество промывали водным 10% раствором двуокислого фосфата калия (2×200 мл), водой (2×200 мл) и сушили в вакуумной печи при 70°C, получая 122,2 г твердого вещества темно-коричневого цвета. Твердое вещество ресуспендировали в изопропилацетате (2000 мл) в течение 2 часов. Твердое вещество отфильтровывали, промывали свежим изопропилацетатом (2×250 мл) и сушили в вакуумной печи при 70°C, получая 110,2 г названного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Пример 1G

метил-4-амино-1H-индазол-1-карбоксилат

Продукт примера 1F (1,66 г, 7,5 ммоль) и 10% Pd/C объединяли в этаноле (20 мл) и помещали в атмосферу водорода. Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 20 минут, давали охладиться до комнатной температуры и фильтровали через целит. Фильтрат выпаривали до получения названного в заголовке соединения. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,1 (с, 2H), 6,41 (дд, 1H), 7,21 (м, 2H), 8,42 (с, 1H).

Альтернативно, в реакционный сосуд загружали продукт примера 1F, метанол (2000 мл) и 5% Pd/C (10,6 г). Над смесью создавали давление H₂ (40 фунтов на кв. дюйм) и перемешивали на качалке при температуре окружающей среды. Реакцию заканчивали

через 1,5 часа. Смесь фильтровали до получения продукта в метаноле. К реакционной смеси добавляли конц. 37% HCl (100 мл). Раствор продукта концентрировали до получения твердого вещества светло-коричневого цвета. Твердое вещество ресуспендировали в изопропиловом спирте (200 мл) в течение 15 минут. Твердое вещество отфильтровывали и промывали свежим изопропиловым спиртом (3×50 мл) и сушили в вакуумной печи, получая 94,9 г гидрохлорида метилового эфира 4-аминодиазол-1-карбоновой кислоты в виде твердого вещества светло-коричневого цвета.

Пример 1H

Метилловый эфир 4-(2,5-диоксо-пирролидин-1-ил-оксикарбониламино)-индазол-1-карбоновой кислоты

Продукт примера 1G (1,9 г, 10 ммоль) и дисукцинимидилкарбонат (2,8 г, 11 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (100 мл) в течение 48 часов в атмосфере азота. Твердое вещество отделяли фильтрованием, промывали ацетонитрилом (10 мл) и сушили в вакуумной печи при температуре окружающей среды, получая названное в заголовке соединение (2,56 г, 77%) в виде твердого вещества не совсем белого цвета.

Пример 2

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Пример 2A

7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1A, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 4'-фтор-2'-гидроксиацетофенон (Aldrich, CAS# 1481-27-2). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,78 (дд; J=8,5, 6,8 Гц; 1H), 6,88 (м, 2H), 2,78 (с, 2H), 1,88 (м, 2H), 1,44-1,63 (м, 6H), 1,24-1,37 (м, 2H). MS (DCI⁺) *m/z* 235 (M+H), 252 (M+NH₄).

Пример 2B

7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1B, заменяя пример 1A на пример 2A. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,57 (м, 1H), 6,52 (м, 2H), 3,82 (м, 1H), 2,11 (м, 1H), 1,92 (м, 1H), 1,38-1,73 (м, 10H). MS (DCI⁺) 236 (M+H).

Пример 2C

метил-4-(3-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1C, заменяя пример 1B на пример 2B. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 2D

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1C на пример 2C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,00 (с, 1H), 8,68 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,35 (м, 1H), 7,22 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,75 (м, 2H), 6,64 (дд; J=10,3, 2,7 Гц; 1H), 4,96 (м, 1H), 2,25 (дд; J=13,5, 6,5 Гц; 1H), 1,33-1,79 (м, 11H). MS (ESI⁺) *m/z* 395 (M+H), 417 (M+Na).

Пример 3

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Пример 3A

7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1А, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 4'-фтор-2'-гидроксиацетофенон (Aldrich, CAS# 1481-27-2) и заменяя циклогексанон на циклобутанон. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,80 (дд; J=8,6, 6,6 Гц; 1H), 6,93 (м, 2H), 2,98 (с, 2H), 2,07-2,28 (м, 4H), 1,73-1,86 (м, 2H); МС (DCI⁺) *m/z* 207 (M+H), 224 (M+NH₄).

Пример 3В7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1В, заменяя пример 1А на пример 3А. ¹Н ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ ч./млн 7,52 (м, 1H), 6,67 (м, 1H), 6,52 (дд; J=9,5, 2,7 Гц; 1H), 3,80 (дд; J=10,9, 5,8 Гц; 1H), 2,25 (м, 2H), 2,09 (м, 4H), 1,57-1,71 (м, 2H). МС (DCI⁺) *m/z* 208 (M+H), 225 (M+NH₄).

Пример 3Сметил-4-(3-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1С, заменяя пример 1В на пример 3В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 3D1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1С на пример 3С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,01 (уш., 1H), 8,71 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,25 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,2 Гц, 1H), 6,78 (м, 2H), 6,67 (дд; J=10,5, 2,7 Гц; 1H), 4,94 (м, 1H), 2,41 (дд; J=13,4, 5,5 Гц; 1H), 2,21 (м, 3H), 1,70-1,97 (м, 4H). МС (ESI⁺) *m/z* 367 (M+H).

Пример 41-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1-метил-1H-индазол-4-ил)мочевина

Раствор соединения из примера 3D (483 мг, 1,32 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) обрабатывали 60% NaH (65 мг, 1,63 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 45 мин. Затем добавляли диметилсульфат (0,14 мл, 1,48 ммоль) и реакцию оставляли перемешиваться в течение 1 часа. Концентрирование в вакууме с последующей хроматографией на силикагеле (98:2 CH₂Cl₂-метанол, элюэнт) давало названное в заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета, 121 мг (24%). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 8,74 (с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,72 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,29 (м, 2H), 7,16 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,77 (м, 2H), 6,66 (дд; J=10,5, 7,8 Гц; 1H), 4,97 (м, 1H), 4,01 (с, 3H), 2,40 (м, 1H), 2,12-2,30 (м, 4H), 1,65-1,99 (м, 3H). МС (ESI⁺) *m/z* 381 (M+H).

Пример 51-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевинаПример 5А6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1А, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 4',5'-диметил-2'-гидроксиацетофенон (Acros, CAS# 36436-65-4). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,44 (с, 1H), 6,84 (с, 1H), 2,68 (с, 2H), 2,23 (с, 3H), 2,16 (с, 3H), 1,80-1,87 (м, 2H), 1,42-1,62 (м, 10H). МС (DCI⁺) *m/z* 245 (M+H), 262 (M+NH₄).

Пример 5В6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1В, заменяя пример 1А на пример 5А. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,23 (с, 1Н), 6,49 (с, 1Н), 3,78 (м, 1Н), 2,02 (м, 2Н), 1,59-1,73 (м, 2Н), 1,24-1,53 (м, 8Н). МС (DCI⁺) *m/z* 246 (М+Н).

Пример 5Сметил-4-(3-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1Н-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1С, заменяя примером 5В пример 1В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 5D1-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1Н-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя примером 5С пример 1С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,01 (уш, 1Н), 8,65 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,69 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,22 (т, J=8,0 Гц, 1Н), 7,06 (м, 2Н), 6,66 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,61 (с, 1Н), 4,93 (м, 1Н), 2,21 (дд; J=13,9, 6,1 Гц; 1Н), 2,14 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,62-1,77 (м, 4Н), 1,44-1,61 (м, 7Н). МС (ESI⁺) *m/z* 405 (М+Н).

Пример 61-(6,8-дихлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1Н-индазол-4-ил)мочевинаПример 6А6,8-дихлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1А, заменяя 3,5-дихлор-2-гидроксиацетофеноном (Lancaster, CAS# 3321-92-4) 2'-гидроксиацетофеноном. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,92 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 7,62 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 2,87 (с, 2Н), 1,91 (м, 2Н), 1,47-1,68 (м, 8Н). МС (DCI⁺) *m/z* 284 (М+Н).

Пример 6В6,8-дихлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

Смесь соединения из примера 6А (1,001 г, 3,51 ммоль), гидрохлорида метоксиламина (293 мг, 3,51 ммоль) и пиридина (1,4 мл, 17,3 ммоль) в метаноле (25 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. По истечении этого времени растворитель выпаривали под вакуумом, и остаток растворяли в эфире и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали под вакуумом, и остаток дополнительно сушили азеотропно (CH₃CN). Раствор остатка в тетрагидрофуране (4 мл) охлаждали до 0° и затем медленно обрабатывали 1М ВН₃-тетрагидрофураном (5 мл, 5 ммоль). По окончании добавления реакцию кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно обрабатывали Н₂О (3 мл) и 20% водным КОН (3 мл), затем кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. Смесь охлаждали и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты промывали 1N HCl. Водный слой защелачивали 2M NaOH с последующей экстракцией этилацетатом, получая названное в заголовке соединение в виде масла желтого цвета, 64 мг (6%). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,55 (дд; J=14,9, 2,7 Гц; 1Н), 7,36 (м, 1Н), 3,82 (м, 1Н), 2,11 (м, 2Н), 1,20-1,82 (м, 10Н). МС (DCI⁺) *m/z* 286 (М+Н).

Пример 6Сметил-4-(3-(6,8-дихлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1Н-индазол-1-

карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1С, заменяя пример 1В примером 6В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 6D

1-(6,8-дихлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1С примером 6С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,00 (уш, 1H), 8,83 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,47 (д, J=2,5 Гц, 1H), 7,29 (м, 1H), 7,23 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,90 (д, J=4,3 Гц, 1H), 5,05 (м, 1H), 2,23 (дд; J=13,4, 6,6 Гц; 1H), 1,74-1,85 (м, 4H), 1,43-1,66 (м, 7H). МС (ESI⁺) *m/z* 445 (M+H).

Пример 7

1-(6-хлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Пример 7A

6-хлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1A, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 5'-хлор-2'-гидроксиацетофенон (Aldrich, CAS# 1450-74-4). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,64 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,60 (дд; J=8,6, 2,7 Гц; 1H), 7,09 (д, J=9,2 Гц, 1H), 2,80 (с, 2H), 1,85 (м, 2H), 1,45-1,60 (м, 8H). МС (DCI⁺) *m/z* 251 (M+H), 268 (M+NH₄).

Пример 7B

6-хлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 6В, заменяя пример 6А примером 7А. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,58 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,08 (дд; J=8,8, 2,7 Гц; 1H), 6,71 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,81 (м, 1H), 2,05-2,11 (м, 1H), 1,15-1,74 (м, 11H). МС (DCI⁺) *m/z* 252 (M+H).

Пример 7C

метил-4-(3-(6-хлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1С, заменяя пример 1В на пример 7В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 7D

1-(6-хлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1С примером 7С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,02 (уш, 1H), 8,79 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,67 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,28 (м, 1H), 7,18-7,23 (м, 2H), 7,09 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,82-6,88 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 2,26 (м, 1H), 1,72 (м, 4H), 1,35-1,76 (м, 7H). МС (ESI⁺) *m/z* 411 (M+H).

Пример 8

1-(7-трет-бутилспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Пример 8A

4'-трет-бутил-2'-гидроксиацетофенон

Смесь 3-трет-бутилфенола (4,8 г, 32 ммоль) и ацетата натрия (6,5 г) кипятили с обратным холодильником в уксусном ангидриде (27 мл) в течение 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь выливали в воду и экстрагировали

эфиром. Эфирные экстракты затем тщательно перемешивали с твердым K_2CO_3 в течение ночи. Фильтрация с последующей сушкой над Na_2SO_4 и выпаривание в вакууме приводило к соответствующему неочищенному ацетату в виде масла бледно-желтого цвета, который использовали непосредственно без дополнительной очистки.

К этому неочищенному ацетату (5,96 г, 31,0 ммоль) добавляли $AlCl_3$ (7,16 г, 53,7 ммоль) и смесь нагревали при механическом перемешивании при $120^\circ C$ в течение 2,5 ч. Реакционную смесь затем охлаждали до комнатной температуры и осторожно заливали H_2O и 6N HCl . Экстракция эфиром с последующей хроматографией на силикагеле (95:5 гексан-этилацетат - 9:1 гексан-этилацетат, градиент элюента), давали названное в заголовке соединение в виде густого масла желтого цвета, 2,165 г (36%). 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 12,01 (уш, 1H), 7,81 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,01 (дд, $J=8,5, 2,0$ Гц, 1H), 6,91 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 2,61 (с, 2H), 1,27 (с, 9H). МС (ESI) m/z 193 (M+H).

Пример 8B

7-трет-бутилспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1A, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на соединение из примера 8A и циклогексанон на циклобутанон. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 7,64 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,11 (дд; $J=8,5, 1,7$ Гц; 1H), 6,99 (д, $J=1,7$ Гц, 1H), 2,92 (с, 2H), 2,08-2,26 (м, 4H), 1,76 (м, 2H), 1,27 (с, 9H). МС (DCI^+) m/z 245 (M+H), 262 (M+ NH_4).

Пример 8C

7-трет-бутилспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1B, заменяя пример 1A примером 8B. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 7,41 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,03 (дд; $J=8,1, 2,1$ Гц; 1H), 6,82 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,51 (м, 1H), 1,99-2,21 (м, 3H), 1,65-1,91 (м, 5H), 1,24 (с, 9H). МС (DCI^+) m/z 246 (M+H).

Пример 8D

метил-4-(3-(7-трет-бутилспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1C, заменяя пример 1B примером 8C. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 8E

1-(7-трет-бутилспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1C на пример 8D. 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 13,01 (уш, 1H), 8,66 (с, 1H), 8,05 (с, 1H), 7,69 (д, $J=7,1$ Гц, 1H), 7,20 (м, 2H), 7,08 (д, $J=8,5$ Гц, 1H), 6,96 (дд; $J=7,7, 1,8$ Гц; 1H), 6,78 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 6,74 (д, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,94 (м, 1H), 2,14-2,41 (м, 3H), 1,75-1,99 (м, 5H), 1,24 (с, 9H). МС (ESI $^+$) m/z 405 (M+H), 427 (M+Na).

Пример 9

1-(6,8-дифторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Пример 9A

6,8-дифторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1A, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 3,5-дифтор-2-гидроксиацетофенон (Apollo, CAS# 140675-42-9). 1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$) δ ч./млн 7,65-7,72 (м, 1H), 7,23-7,31 (м, 1H), 7,14-7,19 (м, 1H), 2,88 (с, 2H), 1,89 (м, 2H), 1,46-

1,62 (м, 8Н). МС (DCI⁺) m/z 253 (M+H).

Пример 9В

6,8-дифторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

5 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 6В, заменяя пример 6А на пример 9А. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,20-7,25 (м, 1Н), 7,01-7,08 (м, 1Н), 3,79-3,85 (м, 1Н), 2,11 (м, 1Н), 1,33-1,73 (м, 11Н). МС (DCI⁺) m/z 254 (M+H), 271 (M+NH₄).

Пример 9С

10 метил-4-(3-(6,8-дифторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1Н-индазол-1-карбоксилат

15 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1С, заменяя пример 1В примером 9В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 9D

1-(6,8-дифторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1Н-индазол-4-ил)мочевина

20 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1С примером 9С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,00 (уш, 1Н), 8,76 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,64 (с, 1Н), 7,16-7,25 (м, 2Н), 7,09 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 6,97 (м, 1Н), 6,83 (д, J=8,3 Гц, 1Н), 5,01 (м, 1Н), 2,29 (м, 1Н), 1,66-1,82 (м, 5Н), 1,44-1,63 (м, 6Н). МС (ESI⁺) m/z 413 (M+H), 435 (M+Na).

Пример 10

1-(6-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1Н-индазол-4-ил)мочевина

Пример 10А

6-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

30 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1А, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 5'-этокси-2'-гидроксиацетофенон (Aldrich, CAS# 56414-14-3). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,13-7,18 (м, 2Н), 6,95 (д, J=8,4 Гц, 1Н), 3,99 (кв, J=7,1 Гц, 2Н), 2,73 (с, 2Н), 1,74-1,86 (м, 2Н), 1,39-1,66 (м, 8Н), 1,30 (т, J=7,1 Гц, 3Н). МС (DCI⁺) m/z 261 (M+H), 278 (M+NH₄).

Пример 10В

6-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

35 Смесь из примера 10А (1,182 г, 4,55 ммоль), гидрохлорида метоксиламина (380 мг, 4,55 ммоль) и пиридина (1,8 мл, 22,3 ммоль) в метаноле (15 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. По истечении этого времени растворитель выпаривали в вакууме, затем остаток растворяли в эфире и промывали водой и соевым раствором. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и выпаривали в вакууме, и остаток дополнительно сушили азеотропно (CH₃CN). Раствор
40 остатка (942 мг, 3,26 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) медленно обрабатывали 1М LiAlH₄ в тетрагидрофуране (5 мл, 5 ммоль). По окончании добавления реакцию подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 2,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, и осторожно заливали водой, и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом и объединенные фильтраты выпаривали
45 в вакууме, получая масло золотого цвета. Это масло перемещали в эфир и экстрагировали 1N HCl, затем кислые экстракты защелачивали 2N NaOH и экстрагировали этилацетатом. Сушка органических экстрактов (Na₂SO₄),
50 фильтрование с последующим выпариванием в вакууме давали названное в заголовке

соединение в виде масла золотого цвета, 320 мг (38%). ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 7,10 (д, J=2,7 Гц, 1H), 6,58-6,66 (м, 2H), 3,93 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 3,78 (м, 1H), 2,04 (м, 1H), 1,36-1,77 (м, 11H), 1,17 (т, J=7,0 Гц, 3H). МС (DCI $^+$) m/z 262 (M+H).

5 Пример 10C

метил-4-(3-(6-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1C, заменяя пример 1B примером 10B. Неочищенное соединение затем

10 Пример 10D

1-(6-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в

15 примере 1D, заменяя пример 1C на пример 10C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 12,99 (уш, 1H), 8,72 (с, 1H), 8,08 (д, J=1,0 Гц, 1H), 7,68 (дд; J=7,8, 1,5 Гц; 1H), 7,21 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,84 (м, 1H), 6,76 (м, 2H), 4,94 (м, 1H), 3,92 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,23 (м, 1H), 1,71 (м, 4H), 1,42-1,59 (м, 7H), 1,26 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ESI $^+$) 421 (M+H).

20 Пример 11

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(6-метилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)мочевина

Пример 11A

6-метилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в

25 примере 1A, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 2'-гидрокси-5'-метилацетофенон (Aldrich, CAS# 1450-72-2) и циклогексанон на циклопентанон. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 7,51 (м, 1H), 7,35 (м, 1H), 6,87 (д, J=8,5 Гц, 1H), 2,85 (с, 2H), 2,26 (с, 3H), 1,89-1,95 (м, 2H), 1,59-1,79 (м, 6H). МС (DCI $^+$) m/z 217 (M+H), 234 (M+NH $_4$).

30 Пример 11B

6-метилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в

35 примере 10B, заменяя пример 10A на пример 11A. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 6,84 (м, 2H), 6,54 (м, 1H), 3,78 (м, 1H), 2,25 (м, 1H), 2,17 (с, 3H), 1,43-1,86 (м, 9H). МС (DCI $^+$) m/z 218 (M+H).

40 Пример 11C

метил-4-(3-(6-метилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в

45 примере 1C, заменяя пример 1B примером 11B. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 11D

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(6-метилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в

50 примере 1D, заменяя пример 1C на пример 11C. ^1H ЯМР (300 МГц, ДМСО- d_6) δ ч./млн 13,00 (уш, 1H), 8,70 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,70 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,22 (м, 2H), 7,11 (м, 1H), 6,96 (м, 1H), 6,75 (д, J=6,8 Гц, 1H), 6,64 (д, J=7,9 Гц, 1H), 4,97 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 2,18 (м, 1H), 1,39-1,83 (м, 9H). МС (ESI $^+$) 377 (M+H), 399 (M+Na).

Пример 12

1-(7-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевинаПример 12А7-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-он

5 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1А, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 4'-этокси-2'-гидроксиацетофенон (Aldrich, CAS# 37470-42-1) и циклогексанон на циклопентанон. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,65 (д, J=8,6 Гц, 1H), 6,57 (дд; J=8,4, 2,3 Гц; 1H), 6,45 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,08 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 2,79 (с, 2H), 1,94 (м, 2H), 1,60-1,80 (м, 6H), 1,32 (т, J=7,0 Гц, 3H). МС (DCI⁺) *m/z* 247 (M+H), 264 (M+NH₄).

Пример 12В7-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-амин

15 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 10В, заменяя пример 10А примером 12А, использовали без дополнительной очистки.

Пример 12Сметил-4-(3-(7-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

20 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1С, заменяя пример 1В примером 12В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 12D1-(7-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевина

25 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1С примером 12С. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 12,99 (уш, 1H), 8,67 (с, 1H), 8,06 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,0 Гц, 1H), 7,19 (м, 2H), 7,07 (д, J=8,3 Гц, 1H), 6,66 (д, J=6,3 Гц, 1H), 6,50 (дд; J=8,5, 2,5 Гц; 1H), 6,28 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,92 (м, 1H), 3,97 (кв, J=7,0 Гц, 2H), 2,18 (м, 1H), 1,94 (м, 1H), 1,61-1,84 (м, 8H), 1,29 (т, J=7,1 Гц, 3H). МС (ESI⁺) *m/z* 407 (M+H), 429 (M+Na).

Пример 131-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевинаПример 13А6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-он

35 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1А, заменяя 2'-гидроксиацетофенон на 4',5'-диметил-2'-гидроксиацетофенон (Acros, CAS# 36436-65-4) и циклогексанон на циклопентанон. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,46 (с, 1H), 6,79 (с, 1H), 2,80 (с, 2H), 2,22 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 1,90 (м, 2H), 1,66 (м, 6H). МС (DCI⁺) *m/z* 231 (M+H), 248 (M+NH₄).

Пример 13В6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-амин

45 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 10В, заменяя пример 10А на пример 13А. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 6,69 (м, 1H), 6,45 (м, 1H), 3,75 (м, 1H), 2,24 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,41-1,86 (м, 9H).

Пример 13СМетил-4-(3-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

50 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в

примере 1С, заменяя пример 1В примером 13В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 13D

1-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-3-(1Н-индазол-4-ил)мочевина

5 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1С на пример 13С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,01 (уш, 1Н), 8,67 (с, 1Н), 8,06 (с, 1Н), 7,70 (д, J=7,1 Гц, 1Н), 7,22 (м, 1Н), 7,07 (д, J=8,2 Гц, 1Н), 7,05 (с, 1Н), 6,68 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 6,56 (с, 1Н), 4,92 (м, 1Н), 2,19 (м, 1Н),
10 2,14 (с, 3Н), 2,12 (с, 3Н), 1,93 (м, 1Н), 1,55-1,84 (м, 8Н). МС (ESI⁺) 391 (M+H), 413 (M+Na).

Пример 14

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)мочевина

15 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 4, заменяя пример 3D на пример 2D. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,71 (с, 1Н), 8,03 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 7,70 (дд; J=7,9, 1,1 Гц; 1Н), 7,25-7,35 (м, 2Н), 7,17 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,62-6,78 (м, 3Н), 4,94 (м, 1Н), 4,00 (с, 3Н), 2,23 (м, 1Н), 1,51-1,75 (м, 11Н). МС (ESI⁺) *m/z* 409 (M+H), 431 (M+Na).

Пример 15

1-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)-3-(спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевина

20 Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 4, заменяя пример 3D на пример 1D. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 8,70 (с, 1Н), 8,03 (д, J=1,1 Гц, 1Н), 7,72 (д, J=7,5 Гц, 1Н), 7,25-7,32 (м, 2Н), 7,16 (м, 2Н), 6,90 (м, 1Н), 6,80 (д, J=8,1 Гц, 1Н), 6,71 (д, J=8,8 Гц, 1Н), 4,99 (м, 1Н), 4,00 (с, 3Н), 2,26 (м, 1Н),
25 1,42-1,77 (м, 11Н). МС (ESI⁺) *m/z* 391 (M+H).

Пример 16

1-(1Н-индазол-4-ил)-3-(7-метоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевина

Пример 16А

7-гидроксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он

30 К раствору диэтилфосфита (4 мл, 31,0 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (100 мл) добавляли 60% NaH (3,72 г, 93 ммоль). Когда выделение газа практически
35 прекращалось (10 мин), медленно добавляли раствор бромуксусной кислоты (4,3 г, 30,9 ммоль) в 1,2-диметоксиэтаноле (30 мл). Когда опять прекращалось выделение газа, по каплям добавляли циклогексанон (3,2 мл, 30,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, затем заливали этанолом (5
40 мл) и выливали в ледяную воду. Водный слой промывали эфиром, подкисляли до pH 4 конц. HCl и затем экстрагировали эфиром. Экстракты сушили над Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали в вакууме. Получали названное в заголовке соединение в виде масла желто-оранжевого цвета, которое смешивали с POCl₃ (25 мл, 268,2 ммоль), резорцинолом (3,39 г, 30,8 ммоль) и ZnCl₂ (5,9 г, 43,3 ммоль). Смесь перемешивали при
45 комнатной температуре в течение 5,5 ч и затем выливали на лед. Экстракция этилацетатом с последующей сушкой над Na₂SO₄, фильтрованием и выпариванием под вакуумом давали неочищенный продукт в виде темно-оранжевого масла. Хроматография на силикагеле (7:3 гексан-этилацетат, элюент) давала названное в
50 заголовке соединение в виде твердого вещества не совсем белого цвета, 3,14 г (44%). ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 10,47 (уш, 1Н), 7,56 (д, J=8,5 Гц, 1Н), 6,43 (м, 1Н), 6,28 (д, J=2,4 Гц, 1Н), 2,63 (с, 2Н), 1,44-1,87 (м, 10Н). МС (DSI⁺) *m/z* 233 (M+H).

Пример 16В

7-гидроксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-он О-метилоксим

Продукт примера 16А (479 мг, 2,06 ммоль), гидрохлорид метоксиламина (275 мг, 3,29 ммоль) и пиридин (0,36 мл, 4,45 ммоль) перемешивали в метаноле (5 мл) при комнатной температуре в течение ночи. По истечении этого времени растворитель выпаривали в вакууме, и остаток переносили в этилацетат и промывали 1N HCl и соевым раствором. Органический раствор сушили над Na₂SO₄ и выпаривали в вакууме. Хроматография на силикагеле (4:1 гексан-этилацетат, элюент) давала названное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, 524 мг (97%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 9,79 (уш, 1H), 7,54 (д, J=8,8 Гц, 1H), 6,35 (м, 1H), 6,22 (м, 1H), 3,84 (с, 3H), 2,68 (с, 2H), 1,25-1,79 (м, 10H). MS (DCI⁺) *m/z* 262 (M+H).

Пример 16С7-метоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-амин

Продукт примера 16В (0,169 г, 0,647 ммоль) перемешивали с MeI (0,080 мл, 1,3 ммоль) и K₂CO₃ (0,267 г, 1,93 ммоль) в ацетоне (2 мл) при 65°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в этилацетате, промывали водой, затем соевым раствором, и затем сушили (Na₂SO₄), и концентрировали. Неочищенное вещество растворяли в метаноле (5 мл) и перемешивали на качалке с никелем Реней (300 мг) под H₂ (60 фунтов на кв. дюйм) в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали, получая 0,195 г неочищенного амина в виде пленчатого белого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки.

Пример 16D1-(1H-индазол-4-ил)-3-(7-метоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевина

Продукт примера 16С (0,195 г) перемешивали с продуктом примера 1H (0,215 г, 0,647 ммоль) и диизопропилэтиламином (0,15 мл, 0,86 ммоль) в 2 мл N,N-диметилформамида при комнатной температуре в течение 1 ч. По истечении этого времени смесь разбавляли H₂O. Образовавшийся таким образом преципитат собирали фильтрованием, растворяли в метаноле (2 мл) и тетрагидрофуране (0,5 мл) и обрабатывали 1N вод. NaOH (0,75 мл, 0,75 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и осаждали H₂O. Преципитат растворяли в этилацетате и промывали водой и соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и выпаривали с получением продукта в виде твердого вещества желто-коричневого цвета (0,219 г, 0,540 ммоль, 83%). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,01 (уш с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,06 (уш с, 1H), 7,68 (д, 1H), 7,21 (м, 2H), 7,07 (д, 1H), 6,64 (д, 1H), 6,51 (дд, 1H), 6,35 (д, 1H), 4,92 (м, 1H), 3,71 (с, 3H), 2,22 (дд, 1H), 1,25-1,80 (м, 12H); MS (ESI⁺) *m/z* 407,2 (M+H).

Пример 171-(1H-индазол-4-ил)-3-(1'-метилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-ил)мочевинаПример 17А1'-метилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1А, заменяя циклогексанон на 1-метил-4-пиперидон. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,72 (дд; J=7,9, 1,7 Гц; 1H), 7,56 (м, 1H), 7,00-7,05 (м, 2H), 2,79 (с, 2H), 2,45 (м, 1H), 2,23-2,37 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,83-1,93 (м, 2H), 1,65-1,77 (м, 2H). MS (DCI⁺) *m/z* 232 (M+H).

Пример 17В1'-метилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1В, заменяя пример 1А примером 17А. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,52

(д, J=7,5 Гц, 1H), 7,06 (м, 1H), 6,84 (тд; J=7,5, 1,1 Гц; 1H), 6,70 (дд; J=8,2, 1,0 Гц; 1H), 3,85 (м, 1H), 2,35-2,55 (м, 2H), 2,18 (с, 3H), 2,16 (м, 1H), 1,99-2,05 (м, 2H), 1,47-1,72 (м, 5H). МС (DCI⁺) *m/z* 233 (M+H).

Пример 17C

метил-4-(3-(1'-метилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1C, заменяя пример 1B примером 17B. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 17D

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(1'-метилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1C на пример 17C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,02 (уш, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,68 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,14-7,33 (м, 3H), 7,08 (д, J=8,1 Гц, 1H), 6,91 (т, J=7,5 Гц, 1H), 6,77-6,82 (м, 2H), 5,01 (м, 1H), 2,56 (м, 2H), 2,38 (м, 2H), 2,22 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 1,63-1,81 (м, 5H). МС (ESI⁺) *m/z* 392 (M+H), 414 (M+Na).

Пример 18

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)мочевина

Пример 18A

2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1A, заменяя циклогексанон на тетрагидро-4H-пиран-4-он. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,71 (дд; J=7,8, 1,7 Гц; 1H), 7,58 (м, 1H), 7,02-7,10 (м, 2H), 3,63-3,73 (м, 4H), 2,85 (с, 2H), 1,70-1,87 (м, 4H). МС (DCI⁺) *m/z* 219 (M+H), 236 (M+NH₄).

Пример 18B

2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1B, заменяя пример 1A примером 18A. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7,53 (д, J=7,5 Гц, 1H), 7,08 (м, 1H), 6,85 (тд; J=7,5, 1,4 Гц; 1H), 6,75 (дд; J=8,1, 1,0 Гц; 1H), 3,87 (м, 1H), 3,56-3,82 (м, 4H), 2,10 (м, 1H), 1,76 (м, 1H), 1,50-1,69 (м, 4H). МС (DCI⁺) *m/z* 220 (M+H).

Пример 18C

метил-4-(3-(2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-кардоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1C, заменяя пример 1B примером 18B. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 18D

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в примере 1D, заменяя пример 1C на пример 18C. ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 13,01 (уш, 1H), 8,73 (с, 1H), 8,08 (д, J=0,7 Гц, 1H), 7,68 (д, J=7,1 Гц, 1H), 7,32 (д, J=7,4 Гц, 1H), 7,16-7,25 (м, 2H), 7,08 (д, J=8,4 Гц, 1H), 6,84-6,95 (м, 2H), 6,79 (д, J=8,1 Гц, 1H), 5,03 (м, 1H), 3,61-3,82 (м, 4H), 2,28 (м, 2H), 1,70-1,83 (м, 4H). МС (ESI⁺) *m/z* 379 (M+H), 401 (M+Na).

Пример 19

1-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-

ил)мочевина

Пример 19А

7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-он

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в
5 примере 1А, заменяя циклогексанон на тетрагидро-4Н-пиран-4-он и 2'-

гидроксиацетофенон на 4'-фтор-2'-гидроксиацетофенон. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 7,80 (дд, J=8,81, 6,78 Гц, 1Н), 6,87-7,01 (м, 2Н), 3,62-3,74 (м, 4Н), 2,86 (с, 2Н), 1,73-1,86 (м, 4Н). МС (DCI⁺) *m/z* 237 (М+Н), 254 (М+NH₄).

Пример 19В

7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-амин

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в
15 примере 1В, заменяя пример 1А на пример 19А. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ

ч./млн 7,56 (т, J=7,80 Гц, 1Н), 6,69 (тд, J=8,65, 2,71 Гц, 1Н), 6,58 (дд, J=10,85, 2,71 Гц, 1Н), 3,80-3,87 (м, 1Н), 3,64-3,78 (м, 2Н), 3,55-3,63 (м, 2Н), 2,04-2,14 (м, 1Н), 1,98 (м, 1Н), 1,67-1,77 (м, 2Н), 1,60-1,65 (м, 2Н). МС (DCI⁺) *m/z* 238 (М+Н), 255 (М+NH₄).

Пример 19С

метил-4-(3-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)уреидо)-1Н-индазол-1-карбоксилат

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в
20 примере 1С, используя пример 19В вместо примера 1В. Неочищенное соединение затем использовали без дополнительной очистки.

Пример 19D

1-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)-3-(1Н-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в
30 примере 1D, используя пример 19С вместо примера 1С. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 13,01 (уш, 1Н), 8,74 (с, 1Н), 8,08 (с, 1Н), 7,65-7,70 (м, 1Н), 7,31-7,37 (м, 1Н), 7,17-7,26 (м, 1Н), 7,08 (д, J=8,14 Гц, 1Н), 6,69-6,81 (м, 3Н), 5,01 (с, 1Н), 3,69-3,82 (м, 2Н), 3,61-3,66 (м, 2Н), 2,23-2,31 (м, 2Н), 1,69-1,84 (м, 4Н). МС (ESI⁺) *m/z* 397 (М+Н), 419 (М+Na).

Пример 20

1-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)-3-(1-метил-1Н-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получали, используя методику, описанную в
40 примере 4, используя пример 19D вместо примера 3D. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ

ч./млн 8,76 (с, 1Н), 8,04 (с, 1Н), 7,68-7,72 (м, 1Н), 7,28-7,37 (м, 2Н), 7,15-7,19 (м, 1Н), 6,72-6,81 (м, 3Н), 5,01 (с, 1Н), 4,00 (с, 3Н), 3,71-3,79 (м, 2Н), 3,61-3,69 (м, 2Н), 2,23-2,31 (м, 1Н), 1,69-1,84 (м, 5Н).

Пример 21

1-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)-3-(2-метил-2Н-индазол-4-ил)мочевина

Названное в заголовке соединение получено как побочный продукт при получении
50 примера 20. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ ч./млн 8,55-8,59 (м, 1Н), 8,21 (с, 1Н), 7,45-7,49 (м, 1Н), 7,29-7,36 (м, 1Н), 7,08-7,18 (м, 2Н), 6,64-6,81 (м, 3Н), 5,01 (с, 1Н), 4,16 (с, 3Н), 3,69-3,79 (м, 2Н), 3,61-3,67 (м, 2Н), 2,26 (м, 1Н), 1,69-1,84 (м, 5Н). МС (ESI⁺) *m/z* 411 (М+Н), 433 (М+Na).

Биологическая активность

Данные in vitro - Определение ингибирующих способностей

Модифицированную по способу Дульбекко среду Игла (D-MEM) (с 4,5 мг/мл глюкозы) и фетальную телячью сыворотку получали от фирмы Hyclone Laboratories, Inc. (Logan, Utah). Фосфатный буферный раствор Дульбекко (D-PBS) (с 1 мг/мл глюкозы и 3,6 мг/л Na пирувата) (с феноловым красным), L-глутамин, гидромицин B и Lipofectamine™ были получены от фирмы Life Technologies (Grand Island, NY). Сульфат G418 был получен от фирмы Calbiochem-Novabiochem Corp. (San Diego, CA). Капсаицин (8-метил-N-ваниллил-6-ноненамид) был получен от фирмы Sigma-Aldrich, Co. (St. Louis, MO). Fluo-4 AM (N-[4-[6-[(ацетилокси)метокси]-2,7-дифтор-3-оксо-3H-ксантен-9-ил]-2-[2-[2-[бис[2-[(ацетилокси)метокси]-2-оксиэтил]амино]-5-метилфенокси]этоксифенил]-N-[2-[(ацетилокси)метокси]-2-оксиэтил]-глицин, (ацетилокси)метиловый эфир) был куплен на фирме Molecular Probes (Eugene, OR). кДНК для рецептора VR1 человека выделяли полимеразной цепной реакцией с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) из поли А+РНК тонкого кишечника человека, поставляемой Clontech (Palo Alto, CA), используя праймеры, сконструированные так, чтобы захватывать иницирующий и концевой кодоны, идентичные опубликованным последовательностям (Hayes et al. Pain 88: 205-215, 2000). Получающиеся в результате кДНК, как ПЦР-продукты, субклонировали в экспрессирующий вектор млекопитающих pCIneo (Promega) и полностью секвенировали, используя стоп-реагенты на основе флуоресцентного красителя (Prism, Perkin-Elmer Applied Biosystems Division) и ДНК-секвенатор Perkin-Elmer Applied Biosystems, модели 373, или генетический анализатор модели 310. Экспрессирующие плазмиды, кодирующие hVR1 кДНК, трансфицировали каждую по отдельности в клетки 1321N1 астроцитомы человека, используя Lipofectamine™. Спустя сорок восемь часов после трансфекции устойчивые к неомицину клетки селектировали в среде для роста, содержащей 800 мкг/мл Geneticin (Gibco BRL). Отдельные выжившие колонии выделяли и скринировали в отношении активности рецептора VR1. Клеточно экспрессированные реконбинантные гомомерные рецепторы VR1 выдерживали при 37°C в D-MEM, содержащей 4 mM L-глутамин, 300 мкг/мл G418 (Cal-biochem) и 10% фетальную телячью сыворотку во влажной атмосфере с 5% CO₂.

Функциональную активность соединений в отношении рецептора VR1 определяли по анализу Ca²⁺ притока и измерению уровней внутриклеточного Ca²⁺ ([Ca²⁺]_i). Все соединения тестировали по 11 точкам в полулогарифмическом диапазоне концентраций. Растворы соединений готовили в D-PBS (в 4-кратной конечной концентрации) и разбавляли серийно в 96-луночных культуральных планшетах с v-дном, используя роботизированную автоматическую рабочую станцию Biomek 2000 (Beckman-Coulter, Inc., Fullerton, CA). 0,2 мкМ раствор антагониста VR1, капсаицина, также готовили в D-PBS. Флуоресцентный Ca²⁺ хелатирующий краситель fluo-4 использовали в качестве индикатора относительных уровней [Ca²⁺]_i в 96-луночном формате, используя флуоресцентный плащечный ридер (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA). Клетки растили до слияния в 96-луночных культуральных планшетах черного цвета. Затем, перед анализом, к клеткам добавляли по 100 мкл на лунку fluo-4 AM (2 мкМ, в D-PBS) на 1-2 часа при 23°C. Выполняли промывание клеток для удаления внеклеточного fluo-4 AM (2×1 мл D-PBS на лунку) и после этого клетки помещали в камеру считывания прибора FLIPR. 50 мкл растворов соединений добавляли к клеткам на 10-й секунде отсчетки времени от начала эксперимента. Затем, после 3-минутной задержки, на 190-й секунде добавляли по 50 мкл раствора капсаицина (в 0,05 мкМ конечной концентрации) (конечный объем = 200 мкл) для того, чтобы вызвать ответ рецептора VR1. Длительность экспериментального цикла

составляла 240 секунд. Считывание флюоресценции в ходе экспериментального цикла проводили с интервалами в 1-5 секунд. Увеличение максимума в относительных флуоресцентных единицах (за вычетом базовой линии) отсчитывали от 190-секундной временной отметки до конца экспериментального цикла и выражали в виде процента от ответа на 0,05 мкМ капсаицина (контроль). Кривые, построенные по данным, обрабатывали, используя четырехпараметрическое логарифмическое уравнение Хилла программного пакета GraphPad Prism® (GraphPad Software, Inc., San Diego, CA), и вычисляли величины IC₅₀.

Соединения настоящего изобретения, как было обнаружено, являются антагонистами ванилоидного рецептора подтипа 1 (VR1) с величинами IC₅₀ меньшими чем 1 мкМ, предпочтительно меньшими чем 0,5 мкМ, более предпочтительно меньшими чем 0,1 мкМ и наиболее предпочтительно меньшими чем 0,1 мкМ.

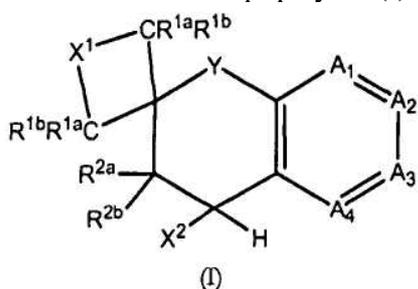
Данные in vivo - Определение противоболевого эффекта

Эксперименты проводили на 400 взрослых самцах мыши 129J (Jackson Laboratories, Bar Harbor, ME) с массой 20-25 г. Мышей содержали в виварии при 22°C с 12-часовым циклом освещения день/ночь, с едой и водой, доступной без ограничений. Все эксперименты проводили во время дневного цикла. Животных случайным образом делили на группы по 10 мышей в каждой. Каждое животное использовали только для одного эксперимента и умерщвляли сразу после окончания эксперимента. Все операции по обращению с животными и экспериментальные методики одобрены Комитетом по биоэтике. Анализ термической гипералгезии индуцируемой полным адьювантом Фрейда (CFA) описан у Pircio с соавт. Eur J Pharmacol. Vol. 31 (2) pages 207-215 (1975). У одной группы крыс индуцировали хроническую воспалительную гипералгезию, за которой следовала инъекция полного адьюванта Фрейда (CFA, 50%, 150 мкл) в поверхность подошвы правой задней лапы за 48 часов до исследования. Конечные болевые пороги определяли на трех различных группах крыс. Величины ED₅₀ определяли на основе орального применения. Соединение, исследуемое в отношении in vivo активности, обладало ED₅₀ меньше чем 500 нмоль/кг.

In vitro и in vivo данные демонстрируют, что соединения настоящего изобретения являются антагонистами рецептора VR1 и пригодны для лечения боли, гиперактивности мочевого пузыря и недержания мочи.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, где



X¹ является -(CR^{1a}R^{1b})_m-, -(CR^{1a}R^{1b})_nG¹- или -(CR^{1a}R^{1b})_p-G¹-(R^{1a}R^{1b})-;

m равно 1, 2 или 3;

n равно 1, 2 или 3;

p равно 1;

G¹ представляет собой O или N(R^x);

R^{1a} и R^{1b} в каждом случае представляют собой независимо водород;

R^{2a} и R^{2b} в каждом случае представляют собой независимо водород;

R^x представляет собой водород или алкил;

A_1 является CR^3 ;

5 A_2 является CR^4 ;

A_3 является CR^5 ;

A_4 является CR^6 ;

10 R^3 , R^4 , R^5 и R^6 каждый независимо выбирают из группы, состоящей из водорода, алкила, алкенила, алкинила, галогеналкила, галогена, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, алкокси, галогеналкокси, $-OR_E$, $-O-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$, $-N(R_A)(R_B)$, $-C(O)R_B$, $-C(O)N(R_A)(R_B)$, $-C(O)OR_B$, $-S(R_B)$, $-S(O)R_B$, $-S(O)_2R_B$, $-S(O)_2N(R_A)(R_B)$, R_E и $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$; q равно 1, 2, 3, 4, 5 или 6;

15 R_A в каждом случае представляет собой независимо водород, алкил или галогеналкил;

R_B в каждом случае представляет собой независимо водород, алкил, алкенил, галогеналкил, R_E или $-(CR^{1a}R^{1b})_q-R_E$,

20 R_E в каждом случае представляет собой независимо моноциклическое или бициклическое кольцо, независимо выбираемое из группы, состоящей из циклоалкила, циклоалкенила, гетероцикла, гетероарила и арила; где каждый R_E является независимо незамещенным или замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из алкила, галогеналкила, галогена, оксо, $-CN$, $-NO_2$, $-OH$, алкокси, галогеналкокси, $-NH_2$, $-N(H)(алкил)$, $-N(алкил)_2$, $-N(H)C(O)алкила$, $-N(алкил)C(O)алкила$, $-N(H)C(O)Оалкила$, $-N(алкил)C(O)Оалкила$, $-C(O)H$, $-C(O)алкила$, $-C(O)OH$, $-C(O)Оалкила$, $-C(O)NH_2$, $-C(O)N(H)(алкил)$, $-C(O)N(алкил)_2$, $-S(алкил)$, $-S(O)алкила$, $-S(O)_2алкила$, $-S(O)_2N(H)_2$, $-S(O)_2N(H)(алкил)$ и $-S(O)_2N(алкил)_2$,

30 Y представляет собой $-O-$;

X^2 является $-N(H)C(O)N(H)-Z$; и

Z является индазолиллом; где каждый Z является независимо незамещенным или замещенным 1, 2, 3 или 4 заместителями, выбираемыми из группы, состоящей из алкила, $-C(O)OH$ и $C(O)Оалкила$; где моноциклический гетероцикл является неароматической насыщенной или частично ненасыщенной углеводородной кольцевой системой, содержащей по меньшей мере один гетероатом, выбранный из группы, состоящей из кислорода, азота или серы;

40 бициклический гетероцикл представляет собой моноциклический гетероцикл, конденсированный с фенильной группой, моноциклической циклоалкенильной группой, моноциклической циклоалкильной группой или моноциклической гетероциклической группой;

45 моноциклический гетероарил представляет собой ароматическое пяти- или шестичленное кольцо, в котором по меньшей мере один атом выбирают из группы, состоящей из N , O и S , а оставшиеся атомы являются атомами углерода;

50 бициклический гетероарил представляет собой моноциклический гетероарил, конденсированный с фенильной группой, моноциклическим циклоалкилом, моноциклическим циклоалкенилом, моноциклическим гетероциклом или моноциклическим гетероарилом;

моноциклический арил является фенильной группой; и

бициклический арил является фенильной группой, конденсированной с моноциклической циклоалкильной группой, моноциклической циклоалкенильной

группой или с другой фенильной группой.

2. Соединение по п.1, где

X^1 является $-(CR^{la}R^{2b})_m-$;

m равно 1, 2 или 3; и

R^{la} и R^{lb} являются такими, как определено в п.1.

3. Соединение по п.2, где m равно 1.

4. Соединение по п.3, выбираемое из группы, состоящей из:

метил-4-(3-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилата;

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1-метил-1H-индазол-4-ил)мочевины и

1-(7-трет-бутилспиро[хроман-2,1'-циклобутан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины.

5. Соединение по п.1, где

X^1 представляет собой $-(CR^{la}R^{lb})_nG^1-$;

n равно 1, 2 или 3;

R^{la} и R^{lb} являются такими, как определено в п.1; и

G^1 представляет собой O и $N(R^x)$.

6. Соединение по п.5, где

G^1 представляет собой O.

7. Соединение по п.1, где соединение выбирают из группы, состоящей из:

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)мочевины;

метил-4-(3-(2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилата;

1-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;

метил-4-(3-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилата;

1-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)-3-(1-метил-1H-индазол-4-ил)мочевины и

1-(7-фтор-2',3',5',6'-тетрагидроспиро[хроман-2,4'-пиран]-4-ил)-3-(2-метил-2H-индазол-4-ил)мочевины.

8. Соединение по п.5, где

G^1 представляет собой $N(R^x)$.

9. Соединение по п.1, где соединение выбирают из группы, состоящей из:

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(1'-метилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-ил)мочевины и метил-4-(3-(1'-метилспиро[хроман-2,4'-пиперидин]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилата.

10. Соединение по п.1, где

X^1 является $-(CR^{la}R^{lb})_p-G^1-C(R^{la}R^{lb})-$;

R^{la} и R^{lb} являются такими, как определено в п.1; и

p равно 1.

11. Соединение по п.2, где m равно 2.

12. Соединение по п.11, выбираемое из группы, состоящей из:

метил-4-(3-(6-метилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилата;

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(6-метилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)мочевины;
метил-4-(3-(7-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата;

1-(7-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;
метил-4-(3-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата и

1-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклопентан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины.
13. Соединение по п.2, где

m равно 3.

14. Соединение по п.13, выбираемое из группы, состоящей из:

метил-4-(3-спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-карбоксилата;
1-(1H-индазол-4-ил)-3-(спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевины;

метил-4-(3-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата;

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;

метил-4-(3-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата;

1-(6,7-диметилспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;

метил-4-(3-(6,8-дихлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата;

1-(6,8-дихлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;

метил-4-(3-(6,8-дифторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата;

1-(6,8-дифторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;

метил-4-(3-(6-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата;

1-(6-этоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины;

1-(7-фторспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1-метил-1H-индазол-4-
ил)мочевины;

1-(1-метил-1H-индазол-4-ил)-3-(спиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевины;

1-(1H-индазол-4-ил)-3-(7-метоксиспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)мочевины;

1-(6-хлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)-3-(1H-индазол-4-ил)мочевины и
метил-4-(3-(6-хлорспиро[хроман-2,1'-циклогексан]-4-ил)уреидо)-1H-индазол-1-
карбоксилата.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая активностью в отношении
рецептора VR1, содержащая терапевтически эффективное количество соединения
формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемую соль, и нетоксичный
фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель.

16. Способ лечения нарушения, вызываемого или обостряемого активностью
ванилоидного рецептора, включающий введение терапевтически эффективного
количества соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

17. Способ по п.16, где нарушение улучшают путем ингибирования активности
ванилоидного рецептора подтипа 1 (VR1) при введении терапевтически эффективного
количества соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

18. Способ по п.17, в котором нарушение выбирают из группы, состоящей из боли,
невропатической боли, аллодинии, боли, связанной с воспалением, воспалительной
гиперальгезии, гиперактивности мочевого пузыря и недержания мочи.

19. Способ лечения гиперактивности мочевого пузыря у млекопитающего,

нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

5 20. Способ лечения недержания мочи у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

21. Способ лечения боли у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

10 22. Способ лечения воспалительной гиперальгезии у млекопитающего, нуждающегося в таком лечении, включающий введение терапевтически эффективного количества соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли.

15

20

25

30

35

40

45

50