

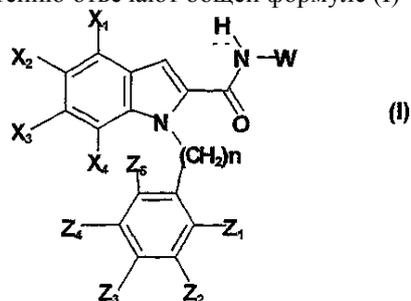
Предметом изобретения являются производные N-(гетероарил)-1H-индол-2-карбоксамидов, которые обладают антагонистической или агонистической активностью *in vitro* и *in vivo* по отношению к рецептору типа TRPV1 (или VR1).

Первый объект изобретения относится к соединениям, отвечающим общей формуле (I), следующей ниже.

Другой объект изобретения относится к способам получения соединений общей формулы (I).

Другим объектом изобретения является применение соединений общей формулы (I), в частности, в лекарственных средствах или в фармацевтических композициях.

Соединения согласно изобретению отвечают общей формуле (I)



в которой n равно 0, 1, 2 или 3;

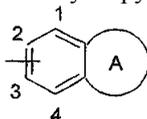
X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или галогена или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-фторалкокси, циано, C(O)NR₁R₂, C₁-C₆-тиоалкил, -S(O)-C₁-C₆-алкил, -S(O)₂-C₁-C₆-алкил, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ или арил, причем арил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-фторалкокси, нитрогруппы или цианогруппы;

R₁ и R₂ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил; или R₁ и R₂ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, азетидиновую, пирролидиновую, пиперидиновую, азепиновую, морфолиновую, тиоморфолиновую, пиперазиновую или гомопиперазиновую группу, причем вышеупомянутая группа может быть замещена группой C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил;

R₃ и R₄ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил или арил;

R₅ обозначает группу C₁-C₆-алкил или арил;

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

атом или атомы углерода A возможно замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил, арил-C₁-C₆-алкилен, оксо или тио;

атом или атомы азота A возможно замещены R₆, когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R₇, в других случаях;

R₆ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен или арил;

R₇ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-алкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-фторалкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C(O)-, арил-C(O)-, арил-C₁-C₆-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-алкил-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-S(O)₂-, арил-S(O)₂-, арил-C₁-C₆-алкилен-S(O)₂- или арил; и

W отлична от индолила.

В соединениях общей формулы (I)

атом или атомы серы гетероцикла A могут быть в окисленной форме (S(O) или S(O)₂);

атом или атомы азота гетероцикла A могут быть в окисленной форме (N-оксид).

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, первая подгруппа соединений образована соединениями, для которых n равно 0 или 1.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, вторая подгруппа соединений образована соединениями, для которых X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ обозначают, независи-

мо один от другого, атом водорода или галогена, более конкретно фтор или группу C_1-C_6 -алкил, более конкретно метил или группу C_1-C_6 -фторалкилалкил, более конкретно CF_3 или группу C_1-C_6 -алкокси, более конкретно метоксигруппу.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, третья подгруппа соединений образована соединениями, для которых W выбрана среди следующих групп: индолинил, изоиндолинил, бензофуранил, дигидробензофуранил, бензотиофенил, дигидробензотиофенил, бензоксазол, дигидробензоксазолинил, изобензофуранил, дигидроизобензофуранил, бензимидазолил, дигидробензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, изобензотиазолил, дигидроизобензотиазолил, бензотриазолил, хинолинил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензоксазинил, дигидробензоксазинил, бензтиазинил, дигидробензтиазинил, циннолинил, хиназолинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, фталазинил, дигидрофталазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидробенз[b]азепинил, тетрагидробенз[c]азепинил, тетрагидробенз[d]азепинил, тетрагидробензо[b][1,4]дiazепинил, тетрагидробензо[e][1,4]дiazепинил, тетрагидробенз[b][1,4]оксазепинил или тетрагидробенз[b][1,4]тиазепинил; при этом атом или атомы углерода и/или азота вышеупомянутой группы W возможно замещены, как определено в общей формуле (I).

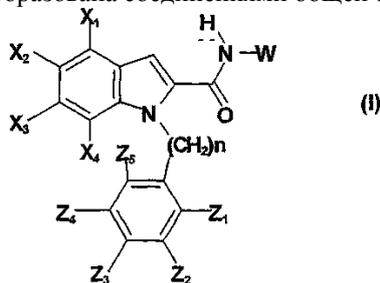
Среди соединений третьей подгруппы четвертая подгруппа соединений образована соединениями, для которых W выбрана среди следующих групп: изохинолинил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, бензоксазинил, дигидробензоксазинил, бензофуранил, индолинил, бензоксазолил, индазолил, бензимидазолил, бензтиазолил, бензотриазолил, хинолинил, хиноксалинил;

при этом, атом или атомы углерода вышеупомянутой группы W смогут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из следующих групп: оксогруппа, C_1-C_6 -алкил, более конкретно, метил, или этил, или арил, более конкретно фенил, такими как определены в общей формуле (I) в отношении A; и/или атом или атомы азота вышеупомянутой группы W возможно замещены R_6 , когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R_7 , в других случаях, причем R_6 и R_7 являются такими, как определено в общей формуле (I) в отношении A,

с R_6 , представляющим собой атом водорода или C_1-C_6 -алкил, более конкретно метил,

с R_7 , представляющим собой атом водорода или C_1-C_6 -алкил, более конкретно метил или C_1-C_6 -алкил-S(O)₂, более конкретно метилсульфонил.

Пятая подгруппа соединений образована соединениями общей формулы (I)



в которой n равно 0, 1, 2 или 3;

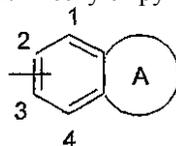
$X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4$ и Z_5 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или галогена или группу C_1-C_6 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, C_3-C_7 -циклоалкил- C_1-C_3 -алкилен, C_1-C_6 -фторалкил, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -фторалккси, циано, C(O)NR₁R₂, C_1-C_6 -тиоалкил, -S(O)- C_1-C_6 -алкил, -S(O)₂- C_1-C_6 -алкил, SO₂NR₁R₂, нитро, NR₁R₂, C_1-C_6 -тиоалкил, S(O)- C_1-C_6 -алкил, -S(O)₂- C_1-C_6 -алкил, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ или арил, причем арил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, групп C_1-C_6 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, C_3-C_7 -циклоалкил- C_1-C_3 -алкилен, C_1-C_6 -фторалкил, C_1-C_6 -алкокси, C_1-C_6 -фторалкокси, нитрогруппы или цианогруппы;

R_1 и R_2 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C_1-C_6 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, C_3-C_7 -циклоалкил- C_1-C_3 -алкилен или арил; или R_1 и R_2 образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, азетидиновую, пирролидиновую, пиперидиновую, азепиновую, морфолиновую, тиоморфолиновую, пиперазиновую или гомопиперазиновую группу, причем вышеупомянутая группа возможно замещена группой C_1-C_6 -алкил, C_3-C_7 -циклоалкил, C_3-C_7 -циклоалкил- C_1-C_3 -алкилен или арил;

R_3 и R_4 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C_1-C_6 -алкил или арил;

R_5 обозначает группу C_1-C_6 -алкил или арил;

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

атом или атомы углерода A могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил, арил-C₁-C₆-алкилен, оксо или тио;

атом или атомы азота A могут быть замещены R₆, когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R₇, в других случаях;

R₆ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен или арил;

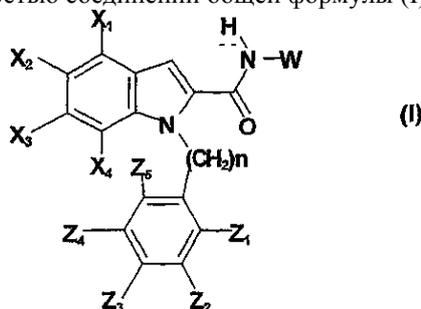
R₇ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-алкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-фторалкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C(O)-, арил-C(O)-, арил-C₁-C₆-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-алкил-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-S(O)₂-, арил-S(O)₂- или арил-C₁-C₆-алкилен-S(O)₂- или арил; и

W отлична от индолила;

при условии, что когда Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ обозначают одновременно атомы водорода, тогда n=2 или 3.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, шестая подгруппа соединений образована соединениями, для которых W является отличной от следующих групп: хинолинил, дигидрохинолинил, тетрагидрохинолинил, изохинолинил, гидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, седьмая подгруппа соединений образована совокупностью соединений общей формулы (I):



в которой n равно 0, 1, 2 или 3;

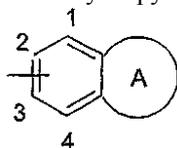
X₁, X₃, X₄, Z₁, Z₃, Z₄ и Z₅ обозначают атомы водорода, X₂ обозначает атом водорода, атом фтора или группу CF₃ и Z₂ обозначает атом водорода или атом фтора;

R₁ и R₂ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил; или R₁ и R₂ образуют вместе с атомом азота, с которым они связаны, азетидиновую, пирролидиновую, пиперидиновую, азепиновую, морфолиновую, тиоморфолиновую, пиперазиновую или гомопиперазиновую группу, причем вышеупомянутая группа может быть замещена группой C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил;

R₃ и R₄ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил или арил;

R₅ обозначает группу C₁-C₆-алкил или арил;

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

атом или атомы углерода A могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил, арил-C₁-C₆-алкилен, оксо или тио;

атом или атомы азота A могут быть замещены R₆, когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R₇, в других случаях;

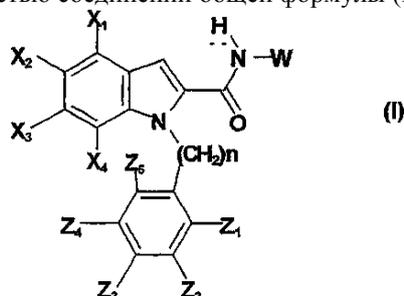
R₆ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен или арил;

R₇ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-алкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-фторалкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C(O)-, арил-C(O)-, арил-C₁-C₆-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-алкил-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-S(O)₂-,

арил-S(O)₂- или арил-C₁-C₆-алкилен-S(O)₂- или арил;
и W отлична от индолила.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, восьмая подгруппа соединений образована соединениями, для которых W является такой, как определенная выше в шестой подгруппе, и X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ являются такими, как определенные выше в седьмой подгруппе.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, девятая подгруппа соединений образована совокупностью соединений общей формулы (I)



в которой n равно 0, 1, 2 или 3;

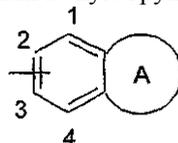
X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или галогена или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-фторалкокси, циано, C(O)NR₁R₂, нитро, NR₁R₂, C₁-C₆-тиоалкил, -S(O)-C₁-C₆-алкил, -S(O)₂-C₁-C₆-алкил, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ или арил, причем арил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-фторалкокси, нитрогруппы или цианогруппы;

R₁ и R₂ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил; или R₁ и R₂ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, азетидиновую, пирролидиновую, пиперидиновую, азепиновою, морфолиновую, тиоморфолиновую, пиперазиновую или гомопиперазиновую группу, причем вышеупомянутая группа может быть замещена группой C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил;

R₃ и R₄ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил или арил;

R₅ обозначает группу C₁-C₆-алкил или арил;

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

атом или атомы углерода A могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил, арил-C₁-C₆-алкилен, оксо или тио;

атом или атомы азота A могут быть замещены R₆, когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R₇, в других случаях;

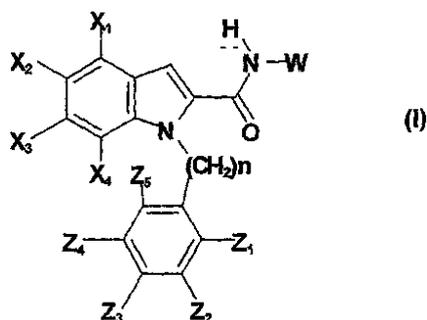
R₆ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен или арил;

R₇ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-алкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-фторалкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C(O)-, арил-C(O)-, арил-C₁-C₆-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-алкил-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-S(O)₂-, арил-S(O)₂- или арил-C₁-C₆-алкилен-S(O)₂- или арил;

и W отлична от индолила,

при этом исключены следующие соединения: N-(хинолин-7-ил)-1-бензил-6-бром-1H-индол-2-карбоксамид, N-(хинолин-7-ил)-1-бензил-5-бром-1H-индол-2-карбоксамид и N-(хинолин-7-ил)-6-бром-1-(4-(трифторметил)бензил)-1H-индол-2-карбоксамид. Данные три соединения описаны в документе US 2005/0165049.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, десятая подгруппа соединений образована совокупностью соединений общей формулы (I)



в которой n равно 0, 1, 2 или 3;

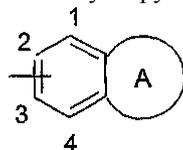
X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или галогена или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -фторалкокси, циано, $C(O)NR_1R_2$, нитро, NR_1R_2 , C_1 - C_6 -тиоалкил, $-S(O)-C_1$ - C_6 -алкил, $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -алкил, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ или арил, причем арил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, групп C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -фторалкокси, нитрогруппы или цианогруппы;

R_1 и R_2 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен или арил; или R_1 и R_2 образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, азетидиновою, пирролидиновою, пиперидиновою, азепиновою, морфолиновою, тиоморфолиновою, пиперазиновою или гомопиперазиновою группу, причем вышеупомянутая группа может быть замещена группой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен или арил;

R_3 и R_4 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил или арил;

R_5 обозначает группу C_1 - C_6 -алкил или арил;

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O , S или N ;

атом или атомы углерода A могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, арил, арил- C_1 - C_6 -алкилен, оксо или тио;

атом или атомы азота A могут быть замещены R_6 , когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R_7 , в других случаях;

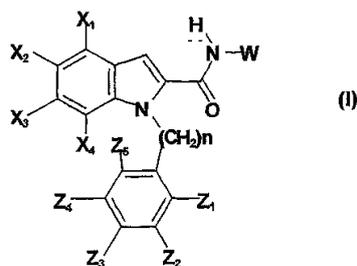
R_6 обозначает атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, арил- C_1 - C_6 -алкилен или арил;

R_7 обозначает атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, арил- C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -алкил- $C(O)-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен- $C(O)-$, C_1 - C_6 -фторалкил- $C(O)-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- $C(O)-$, арил- $C(O)-$, арил- C_1 - C_6 -алкилен- $C(O)-$, C_1 - C_6 -алкил- $S(O)_2-$, C_1 - C_6 -фторалкил- $S(O)_2-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- $S(O)_2-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен- $S(O)_2-$, арил- $S(O)_2-$ или арил- C_1 - C_6 -алкилен- $S(O)_2-$ или арил; и

W отлична от индолила;

при условии, что когда W представляет собой бензимидазолильную, бензтиазолильную или бензоксазолильную группу, тогда Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 обозначают группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, C_1 - C_6 -фторалкокси, циано, $C(O)NR_1R_2$, $-S(O)-C_1$ - C_6 -алкил, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ или арил.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, одиннадцатая подгруппа соединений образована совокупностью соединений общей формулы (I)



в которой n равно 0, 1, 2 или 3;

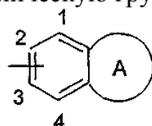
X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или галогена или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -фторалкокси, циано, $C(O)NR_1R_2$, нитро, NR_1R_2 , C_1 - C_6 -тиоалкил, $-S(O)-C_1$ - C_6 -алкил, $-S(O)_2-C_1$ - C_6 -алкил, $SO_2NR_1R_2$, NR_3COR_4 , $NR_3SO_2R_5$ или арил, причем арил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, групп C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, C_1 - C_6 -алкокси, C_1 - C_6 -фторалкокси, нитрогруппы или цианогруппы;

R_1 и R_2 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен или арил; или R_1 и R_2 образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, азетидиновую, пирролидиновую, пиперидиновую, азепиновую, морфолиновую, тиоморфолиновую, пиперазиновую или гомопиперазиновую группу, причем вышеупомянутая группа может быть замещена группой C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен или арил;

R_3 и R_4 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил или арил;

R_5 обозначает группу C_1 - C_6 -алкил или арил;

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

атом или атомы углерода A могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, арил, арил- C_1 - C_6 -алкилен, оксо или тио;

атом или атомы азота A могут быть замещены R_6 , когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R_7 , в других случаях;

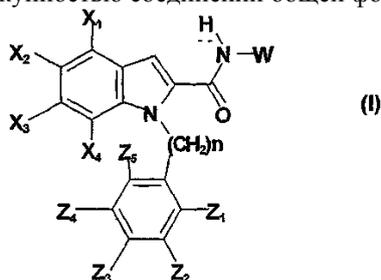
R_6 обозначает атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, арил- C_1 - C_6 -алкилен или арил;

R_7 обозначает атом водорода или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, арил- C_1 - C_6 -алкилен, C_1 - C_6 -алкил- $C(O)-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен- $C(O)-$, C_1 - C_6 -фторалкил- $C(O)-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- $C(O)-$, арил- $C(O)-$, арил- C_1 - C_6 -алкилен- $C(O)-$, C_1 - C_6 -алкил- $S(O)_2-$, C_1 - C_6 -фторалкил- $S(O)_2-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- $S(O)_2-$, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен- $S(O)_2-$, арил- $S(O)_2-$ или арил- C_1 - C_6 -алкилен- $S(O)_2-$ или арил;

и W отлична от индолила;

при условии, что когда A представляет собой гетероцикл, состоящий из 5 звеньев, тогда он является ненасыщенным.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, двенадцатая подгруппа соединений образована совокупностью соединений общей формулы (I)



в которой n равно 0, 1, 2 или 3;

X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и Z_5 обозначают, независимо один от другого, атом водорода или галогена или группу C_1 - C_6 -алкил, C_3 - C_7 -циклоалкил, C_3 - C_7 -циклоалкил- C_1 - C_3 -алкилен, C_1 - C_6 -фторалкил, C_1 -

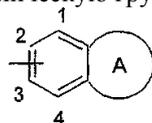
C₆-алкокси, C₁-C₆-фторалкокси, циано, C(O)NR₁R₂, нитро, NR₁R₂, C₁-C₆-тиоалкил, -S(O)-C₁-C₆-алкил, -S(O)₂-C₁-C₆-алкил, SO₂NR₁R₂, NR₃COR₄, NR₃SO₂R₅ или арил, причем арил может быть замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из галогена, групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, C₁-C₆-алкокси, C₁-C₆-фторалкокси, нитрогруппы или цианогруппы;

R₁ и R₂ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил; или R₁ и R₂ образуют вместе с атомом азота, к которому они присоединены, азетидиновую, пирролидиновую, пиперидиновую, азепиновую, морфолиновую, тиоморфолиновую, пиперазиновую или гомопиперазиновую группу, причем вышеупомянутая группа может быть замещена группой C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен или арил;

R₃ и R₄ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или группу C₁-C₆-алкил или арил;

R₅ обозначает группу C₁-C₆-алкил или арил;

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, S или N;

атом или атомы углерода A могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил, арил-C₁-C₆-алкилен, оксо или тио;

атом или атомы азота A могут быть замещены R₆, когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R₇, в других случаях;

R₆ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен или арил;

R₇ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₃-C₇-циклоалкил, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен, C₁-C₆-фторалкил, арил-C₁-C₆-алкилен, C₁-C₆-алкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-фторалкил-C(O)-, C₃-C₇-циклоалкил-C(O)-, арил-C(O)-, арил-C₁-C₆-алкилен-C(O)-, C₁-C₆-алкил-S(O)₂-, C₁-C₆-фторалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-S(O)₂-, C₃-C₇-циклоалкил-C₁-C₃-алкилен-S(O)₂-, арил-S(O)₂- или арил-C₁-C₆-алкилен-S(O)₂- или арил; и

W отлична от индолила;

при условии, что A будет отлична от ненасыщенного гетероцикла, состоящего из 5 звеньев.

Соединения, для которых одновременно n, X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и W являются такими, как определено в подгруппах, упомянутых выше, образуют тринадцатую подгруппу.

Среди соединений общей формулы (I), являющихся предметами изобретения, четырнадцатая подгруппа соединений образована следующими соединениями:

N-(изохинолин-5-ил)-5-фтор-1-[(3-трифторметил)фенил]метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1-[(3,5-диметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(4-метил-3-оксо-2H-бензоксазин-7-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(4-метил-3-оксо-2H-бензоксазин-6-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-оксо-3,4-дигидрохинолин-7-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(бензофуран-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилиндолин-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2,3-дигидробензоксазин-6-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(3-оксо-2H-бензоксазин-7-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилиндолин-5-ил)-5-фтор-1-[3-(фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(изохинолин-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-8-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(бензоксазол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-метилбензоксазол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-оксо-3,4-дигидрохинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(бензофуран-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2,3-дигидробензоксазин-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,

N-(3-оксо-2H-бензоксазин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-оксоиндолин-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилбензимидазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-бензтиазол-6-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-метилбензоксазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-метилбензтиазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилсульфонилиндолин-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(изохиолин-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилбензимидазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилбензимидазол-4-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1H-бензотриазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(хиолин-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилиндазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-метилбензоксазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(бензтиазол-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-метилбензтиазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-оксо-3,4-дигидрохиолин-7-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-оксоиндолин-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1H-бензотриазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилсульфонилиндолин-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1,2-диметилбензимидазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-этилбензоксазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-фенилбензоксазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(хиноксалин-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(хиолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(изохиолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-метилбензимидазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(бензимидазол-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(2-оксо-3,4-дигидрохиолин-7-ил)-6-метокси-1-[(4-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид,
 N-(1-метилбензимидазол-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

В рамках настоящего изобретения подразумевают следующие значения терминов:

C_1-C_z , где t и z могут принимать значения от 1 до 7: углеродная цепочка, которая может иметь от t до z атомов углерода, например C_1-C_3 углеродная цепочка, которая может иметь от 1 до 3 томов углерода;

алкил: насыщенная алифатическая группа, линейная или разветвленная; в качестве примеров можно назвать следующие группы: метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и т.д.;

алкилен: двухвалентная насыщенная алкильная группа, линейная или разветвленная, например C_1-C_3 -алкилен представляет собой двухвалентную углеродную цепочку, содержащую от 1 до 3 атомов углерода, линейную или разветвленную, более конкретно, метиленовую, этиленовую, 1-метилэтиленовую, пропиленовую;

циклоалкил: циклическая углеродная группа; в качестве примеров можно назвать следующие группы: циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и т.д.;

фторалкил: алкильная группа, один или несколько атомов водорода которой замещены на атом фтора;

алкокси: радикал -O-алкил, в котором алкильная группа такая, как определена ранее;

фторалкокси: алкоксигруппа, один или несколько атомов водорода которой замещены на атом фтора;

тиоалкил: радикал -S-алкил, в котором алкильная группа такая, как определена ранее;

арил: ароматическая циклическая группа, содержащая от 6 до 10 атомов углерода; в качестве примеров арильных групп можно назвать фенильную и нафтильную группы;

гетероцикл: циклическая группа, насыщенная, частично ненасыщенная или ароматическая, состоящая из 5-7 звеньев, содержащая от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из O, S или N; в качестве примеров группы W можно назвать следующие группы: индолинил, изоиндолинил, бензофуранил, дигидробензофуранил, бензотиофенил, дигидробензотиофенил, бензоксазолил, дигидробензоксазолил, изобензофуранил, дигидроизобензофуранил, бензимидазолил, дигидробензимидазолил, индазолил, бензотиазолил, изобензотиазолил, дигидроизобензотиазолил, бензотриазолил, хинолинил, дигидрохинолинил, тетрагид-

рохинолинил, изохинолинил, дигидроизохинолинил, тетрагидроизохинолинил, бензоксазинил, дигидробензоксазинил, бензтиазинил, дигидробензтиазинил, циннолинил, хиназолинил, дигидрохиназолинил, тетрагидрохиназолинил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, фталазинил, дигидрофталазинил, тетрагидрофталазинил, тетрагидробенз[b]азепинил, тетрагидробенз[c]азепинил, тетрагидробенз[d]азепинил, тетрагидробензо[b][1,4]диазепинил, тетрагидробензо[e][1,4]диазепинил, тетрагидробензо[b][1,4]оксазепинил или тетрагидробензо[b][1,4]тиазепинил;

атом галогена: фтор, хлор, бром или иод;

оксо означает =O;

тио означает =S.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько асимметрических атомов углерода. Следовательно, они могут существовать в форме энантиомеров или диастереоизомеров. Упомянутые энантиомеры, диастереоизомеры, а также их смеси, включая рацемические смеси, являются частью изобретения.

Соединения формулы (I) могут существовать в виде оснований или солей присоединения кислот. Упомянутые соли присоединения составляют часть изобретения.

Вышеупомянутые соли получают предпочтительно с фармацевтически приемлемыми кислотами, но соли других кислот, применяемые, например, при очистке и выделении соединений формулы (I), также являются частью изобретения.

Соединения общей формулы (I) могут находиться в форме гидратов или сольватов, а именно, в форме ассоциатов или соединений с одной или несколькими молекулами воды или с растворителем. Такие гидраты или сольваты равным образом являются частью изобретения.

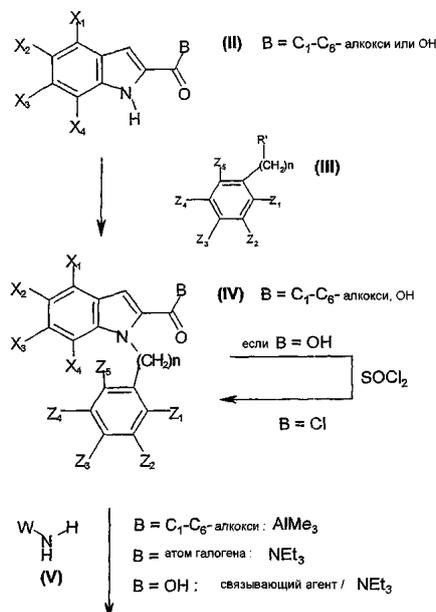
В том, что следует ниже, под отщепляемой группой подразумевают группу, которая может быть легко отщеплена от молекулы в результате гетеролитического разрыва связи с отделением электронной пары. Упомянутая группа может также быть легко замещена другой группой, например, при реакции замещения. Такими отщепляемыми группами являются, например, галогены или активированная гидроксильная группа, такая, как метансульфонат, бензолсульфонат, п-толуолсульфонат, трифлат, ацетат, и т.д. Примеры отщепляемых групп, а также ссылки по их получению даны в "Advances in Organic Chemistry", J. March, 5th Edition, Wiley Interscience, 2001.

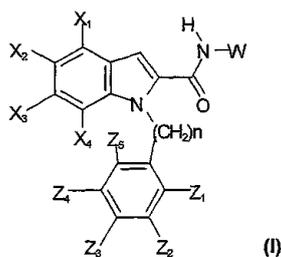
Согласно изобретению можно получать соединения общей формулы (I) согласно способу, иллюстрируемому схемой 1, следующей ниже.

Согласно схеме 1 соединения общей формулы (IV) могут быть получены реакцией соединения общей формулы (II), в которой X₁, X₂, X₃, X₄ являются такими, как определены выше в общей формуле (I), и В обозначает C₁-C₆-алкоксигруппу или гидроксильную группу, с соединением общей формулы (III), в которой Z₁, Z₂, Z₃, Z₄, Z₅ и n являются такими, как определены выше в общей формуле (I), и R' обозначает атом брома, иода, тозилатную группу или любую другую отщепляемую группу.

Когда n=1, 2 или 3, соединение общей формулы (III) может представлять собой алкилгалогенид, такой как бензилбромид (n=1: Kolasa T., Bioorg.Med.Chem. 1997, 5(3) 507) или фенетилиодид (n=2: Abramovitch R., Synth. Commun., 1995, 25 (1), 1), и реакция может быть осуществлена в присутствии основания, такого как гидрид натрия или карбонат калия, в полярном растворителе, таком как диметилформамид, диметилсульфоксид или ацетон.

Схема 1





Когда $n=0$, соединение общей формулы (III) представляет собой арилйодид или арилбромид и реакция может быть осуществлена при температуре, находящейся в интервале от 80 до 250°C, в присутствии катализатора на основе меди, такого как бромид меди или оксид меди, а также основания, такого как карбонат калия (Murakami Y., Chem.Pharm.Bull., 1995, 43 (8), 1281). Можно также использовать более мягкие условия, описанные в статье S.L. Buchwald, J.Am.Chem.Soc., 2002, 124, 11684.

В качестве альтернативы соединения общей формулы (IV), в которой $n=0$, могут быть получены реакцией соединения общей формулы (II) с соединением общей формулы (III), типа бороновой кислоты ($n=0$, $R' = B(OH)_2$), в присутствии основания, такого как триэтиламин или пиридин, а также диацетата меди, по аналогии с протоколами, описанными в W.W.K.R. Mederski, Tetrahedron, 1999, 55, 12757.

Соединения общей формулы (II) имеются в продаже или их получают согласно многочисленным способам, описанным в литературе (D. Knittel, Synthesis, 1985, 2, 186; T.M. Williams, J.Med.Chem., 1993, 36, (9), 1291; JP2001151771A2, например).

В случае индолов общей формулы (IV), в которой В представляет собой C_1 - C_6 -алкоксигруппу, соединение общей формулы (I) получают реакцией соединения общей формулы (IV), такого как полученное выше, с амидом соединения общей формулы (V), в котором W такая, как определена выше в общей формуле (I), при кипячении с обратным холодильником растворителя, такого как толуол. Амид соединения общей формулы (V) получают предварительным действием триметилалюминия на амины общей формулы (V).

В случае индолов общей формулы (IV), в которой В представляет собой гидроксильную группу, функциональная группа карбоновой кислоты может быть предварительно превращена в галогенангидрид кислоты, такой как хлорангидрид, действием тионилхлорида при кипячении с обратным холодильником растворителя, такого как дихлорметан или дихлорэтан. В таком случае соединение общей формулы (I) получают реакцией соединения общей формулы (IV), в которой W представляет собой атом хлора, с соединением общей формулы (V) в присутствии основания, такого как триэтиламин или карбонат натрия.

В качестве альтернативы, индол общей формулы (IV), в которой В представляет собой гидроксильную группу, может быть связан с соединением общей формулы (V) в присутствии связывающего агента (агента образования связи), такого как диалкилкарбодиимид, гексафторфосфат бензотриазол-1-илокси-трис-пирролидинфосфония, диэтилцианофосфонат или любой другой связывающий агент, известный специалисту, в присутствии основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как диметилформамид.

В схеме 1 соединения формул (II), (III) и (V) и другие реагенты, когда способ их получения не описан, имеются в продаже или описаны в литературе (WO 2003/049702, WO 2003/068749, например).

Соединения общих формул (II), (IV) v. (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой цианогруппу или арильную группу, могут быть получены реакцией сочетания, катализируемой металлом, таким как палладий, осуществляемой с соответствующими соединениями общих формул (II), (IV) или (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 обозначают атом брома.

Соединения общих формул (II), (IV) и (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой группу $C(O)NR_1R_2$, могут быть получены, исходя из соответствующих соединений общих формул (II), (IV) или (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой цианогруппу, согласно способам, которые описаны в литературе или которые известны специалисту.

Соединения общих формул (II), (IV) и (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой группу $-S(O)$ -алкил или $-S(O)_2$ -алкил, могут быть получены окислением соответствующих соединений общих формул (II), (IV) или (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой C_1 - C_6 -тиоалкильную группу, согласно способам, которые описаны в литературе или которые известны специалисту.

Соединения общих формул (II), (IV) и (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой группу NR_1R_2 , NR_3COR_4 или $NR_3SO_2R_5$, могут быть получены, исходя из соответствующих соединений общих формул (II), (IV) или (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой нитрогруппу, например, восстановлением, затем ацилированием или сульфонилением согласно способам, которые описаны в литературе или которые известны специалисту.

Соединения общих формул (II), (IV) и (I), в которых X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , Z_1 , Z_2 , Z_3 , Z_4 и/или Z_5 представляют собой группу $SO_2NR_1R_2$, могут быть получены способом, аналогичным способу, описанному в Pharmazie, 1990, 45, 346, или согласно способам, которые описаны в литературе или которые известны

специалисту.

Соединения общей формулы (I), в которой R₇ обозначает атом водорода, могут быть получены, исходя из соединений общей формулы (I), в которой R₇ обозначает фенилметильную группу, гидрированием, катализируемым, например, палладием, или любыми способами, которые описаны в литературе или которые известны специалисту.

Следующие примеры описывают получение некоторых соединений согласно изобретению. Приведенные примеры не являются ограничивающими и даны только для того, чтобы проиллюстрировать настоящее изобретение. Номера соединений, приведенных в примерах, соответствуют номерам, данным в табл. 1. Элементные анализы, анализы методом ЖХ-МС (жидкостная хроматография в сочетании с масс-спектрометрией), ИК-спектры и спектры ЯМР подтверждают структуры полученных соединений.

Пример 1 (Соединение № 12). N-(1-метил-1Н-индолин-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-карбоксамид.

1.1. 5-Фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-этилкарбоксилат.

Перемешивают суспензию 0,207 г (1 ммоль) 5-фтор-1Н-индол-2-этилкарбоксилата, 0,173 г (1,2 ммоль) 3-фторбензилхлорида и 0,276 г (2 ммоль) карбоната калия в 10 мл диметилформамида в течение 24 ч при 60°C. Затем реакционную смесь охлаждают, выливают в смесь воды со льдом и этилацетата. После декантации отделяют органическую фазу, затем промывают ее два раза 50 мл воды, затем 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Сушат раствор над сульфатом магния, фильтруют его, затем концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Получают 0,195 г масла, используемого таким, какое есть, на следующей стадии.

1.2. N-(1-метил-1Н-индолин-5-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-карбоксамид (соединение № 12).

В атмосфере аргона в 2 мл толуола добавляют 0,089 г (0,6 ммоль) 5-амино-1-метил-1Н-индолина (WO 02/003049702) и 0,5 мл триметилалюминия (2М в толуоле). Греют 2 ч при 50°C и добавляют 0,157 г (0,5 ммоль) 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 1.1. Кипятят с обратным холодильником в течение 10 мин и оставляют реакционную среду при комнатной температуре на всю ночь. Реакционную смесь выливают на лед и добавляют 1 мл 1н. соляной кислоты. Экстрагируют этилацетатом, сушат органическую фазу над сульфатом магния и концентрируют ее при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной хроматографией. Получают 0,066 г твердого вещества.

Температура плавления: 145-147°C.

ЯМР ¹H (ДМСО D₆), δ (м.д.): 2,65 (с, 3H); 2,85 (т, 2H); 3,2 (т, 2H); 5,85 (с, 2H); 6,45 (д, 1H); 6,9 (м, 2H); 7,1 (м, 2H); 7,3 (м, 3H); 7,5 (м, 3H).

Пример 2 (Соединение № 13). N-(1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-карбоксамид.

Действуют согласно методике, описанной на стадии 1.2 примера 1, исходя из 0,185 г 7-амино-1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (WO 2003/049702), 0,95 мл триметилалюминия (2М в толуоле) и 0,3 г 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 1.1 примера 1. Получают 0,122 г продукта.

Температура плавления: 159-160°C.

ЯМР ¹H (ДМСО D₆), δ(м.д.): 1,85 (м, 2H); 2,65 (т, 2H); 2,8 (с, 3H); 3,15 (т, 2H); 5,85 (с, 2H); 7 (м, 7H); 7,3 (м, 2H); 7,5 (м, 2H); 10,1 (с, 1H).

Пример 3 (Соединение № 14). N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-карбоксамид.

Действуют согласно методике, описанной на стадии 1.2 примера 1, исходя из 0,169 г 7-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (WO 2003/049702), 0,95 мл триметилалюминия (2М в толуоле) и 0,3 г 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1Н-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 1.1 примера 1. Получают 0,033 г продукта.

Температура плавления: 149-151°C.

ЯМР ¹H (ДМСО D₆), δ(м.д.): 1,75 (м, 2H); 2,6 (т, 2H); 3,1 (т, 2H); 5,85 (с, 2H); 6,95 (м, 7H); 7,3 (м, 2H); 7,5 (м, 2H); 10,1 (с, 1H).

Пример 4 (Соединение № 18). N-(2-метилбензоксазол-5-ил)-1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-индол-2-карбоксамид.

Добавляют 0,091 мл (0,6 ммоль) дизтилцианофосфоната, 0,168 мл (0,6 ммоль) триэтиламина и 0,111 г (0,6 ммоль) хлоргидрата 5-амино-2-метилбензоксазола к раствору 0,152 г (0,5 ммоль) 1-[3-(трифторметил)фенил]-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (JP 2001151771 A2) в 3 мл диметилформамида. Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре, концентрируют при пониженном давлении и извлекают остаток водой и дихлорметаном.

После декантации органическую фазу сушат, упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают препаративной хроматографией. Получают 0,102 г твердого вещества. Температура плавления: 223-225°C.

ЯМР ^1H (ДМСО D_6), δ (м.д.): 2,55 (с, 3H); 7,2 (м, 3H); 7,6 (м, 3H); 7,75 (м, 5H); 7,95 (с, 1H); 10,5 (с, 1H).

Пример 5 (Соединение № 19). N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

5.1 5-Трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилат.

В суспензию 0,58 г (14,56 ммоль) гидрида натрия в 5 мл диметилформамида, охлажденную на ледяной бане, по каплям добавляют раствор 2,88 г (11,2 ммоль) 5-трифторметил-1H-индол-2-этилкарбоксилата (полученного индольным синтезом Фишера, исходя из 4-(трифторметил)фенилгидразина) в 50 мл диметилформамида. Перемешивают 2 ч при комнатной температуре, затем добавляют раствор 2,54 г (13,44 ммоль) 3-фторбензилбромид в 20 мл диметилформамида. Продолжают перемешивание в течение 24 ч. Добавляют 2,44 ммоль 3-фторбензилбромид и оставляют перемешивать в течение дополнительных 4 ч. Растворитель выпаривают при пониженном давлении и извлекают остаток водой и этилацетатом. После декантации отделяют органическую фазу, затем ее промывают 2 раза 50 мл воды, затем 50 мл насыщенного раствора хлорида натрия. Сушат раствор над сульфатом магния, фильтруют его, затем концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографией на силикагеле. Получают 2,74 г продукта.

5.2 N-(1-метил-1H-индазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

К раствору 1,92 мл (3,83 ммоль) триэтилалюминия (2M в толуоле) в 5 мл толуола на ледяной бане добавляют раствор 0,34 г (2,3 ммоль) 5-амино-1-метил-1H-индазола (I.T. Forbes, J. Med. Chem., 1993, 36 (8), 1104) в 10 мл толуола. Выдерживают реакционную смесь при 50°C в течение 30 мин. Затем добавляют (1,92 ммоль) 5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 5.1, в растворе в 10 мл толуола. Нагревают смесь в течение 3 ч с обратным холодильником и дают ей возвратиться к комнатной температуре. Добавляют 20 мл воды и 30 мл этилацетата. Экстрагируют водную фазу этилацетатом; объединяют органические фазы, чтобы промыть их водой, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Сушат раствор над сульфатом магния, фильтруют его, затем концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Остаток очищают хроматографически на колонке с диоксидом кремния, элюируя смесью этилацетата и дихлорметана. Остаток извлекают петролейным эфиром, фильтруют его, промывают его и сушат его при пониженном давлении. Получают 0,71 г твердого вещества.

Температура плавления: 198-199°C.

ЯМР ^1H (CDCl_3), δ (м.д.): 4 (с, 3H); 5,9 (с, 2H); 6,9 (м, 2H); 7 (м, 1H); 7,3 (м, 1H); 7,6 (м, 4H); 7,8 (д, 1H); 8 (с, 1H); 8,2 (д, 1H); 10,6 (с, 1H).

Пример 6 (Соединение № 20). N-(1H-2-оксо-3,4-дигидрохинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

В атмосфере аргона в 2 мл толуола добавляют 0,097 г (0,6 ммоль) 7-амино-1H-3,4-дигидрохинолин-2-она (WO 2003/049702) и 0,5 мл триметилалюминия (2M в толуоле). Греют 2 ч при 50°C и добавляют 0,157 г (0,5 ммоль) 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 1.1 примера 1, в растворе в 1 мл толуола. Кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч и оставляют реакционную среду при комнатной температуре на всю ночь. Выливают ее на лед и добавляют 2 мл 1н. соляной кислоты. Экстрагируют этилацетатом, сушат органическую фазу над сульфатом магния и концентрируют ее при пониженном давлении. Очищают остаток препаративной хроматографией. Получают 0,047 г твердого вещества.

Температура плавления: 277-279°C.

ЯМР ^1H (ДМСО D_6), δ (м.д.): 2,4 (т, 2H); 2,8 (т, 2H); 5,85 (с, 2H); 6,9 (м, 2H); 7,1 (м, 5H); 7,4 (м, 2H); 7,5 (м, 2H); 10,05 (с, 1H); 10,4 (с, 1H).

Пример 7 (Соединение № 22). N-(2,3-дигидробензоксазин-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид

Действуют по методике, описанной в примере 6, исходя из 0,090 г 6-амино-2,3-дигидробензоксазина (WO 2003/049702), 0,5 мл триметилалюминия (2M в толуоле) и 0,157 г 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 1.1 примера 1. Получают 0,061 г продукта. Температура плавления: 216-217°C.

ЯМР ^1H (ДМСО D_6), δ (м.д.): 3,25 (т, 2H); 4,1 (т, 2H); 5,85 (с, 2H+1H); 6,55 (д, 1H); 6,9 (м, 3H); 7,1 (м, 3H); 7,3 (м, 2H); 7,5 (м, 2H); 10,1 (с, 1H).

Пример 8 (Соединение № 23). N-(3-оксо-2H-бензоксазин-6-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

Действуют согласно методике, описанной в примере 6, исходя из 0,107 г 6-амино-3-оксо-2H-бензоксазина (WO 2003/049702), 0,5 мл триметилалюминия (2M в толуоле) и 0,157 г 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 1.1 примера 1. Получают 0,053 г продукта. ЖХ-МС : M+N=434.

ЯМР ^1H (ДМСО D_6), δ (м.д.): 4,5 (с, 2H); 5,85 (с, 2H); 6,9 (м, 3H); 7,1 (м, 4H); 7,4 (с, 1H); 7,5 (м, 3H);

10,4 (с, 1H); 10,7 (с, 1H).

Пример 9 (Соединение № 24). N-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

При 0°C на ледяной бане добавляют раствор 0,24 г (1,64 ммоль) 7-амино-1,2,3,4-тетрагидрохинолина (WO 2003/049702) в 5 мл толуола к раствору 1,37 мл (2,74 ммоль) триметилалюминия (2M в толуоле) в 5 мл толуола. Выдерживают реакционную среду при 50°C в течение 2 ч. Затем добавляют 0,5 г (1,37 ммоль) 5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 5.1 примера 5, в растворе в 10 мл толуола. Нагревают смесь в течение 3 ч с обратным холодильником и дают ей возвратиться к комнатной температуре. Добавляют 20 мл смеси воды со льдом, 20 мл этилацетата и 20 мл 1 н. соляной кислоты. После фильтрования смеси и декантации органическую фазу промывают щелочным раствором, затем насыщенным раствором хлорида натрия. Сушат органическую фазу над сульфатом магния, фильтруют ее. Затем концентрируют фильтрат при пониженном давлении. Извлекают его петролейным эфиром, собирают остаток фильтрованием и сушат его при пониженном давлении. Очищают остаток хроматографией на колонке с диоксидом кремния, элюируя смесью гептана и дихлорметана. Остаток перекристаллизовывают из этанола. Получают 0,29 г твердого вещества.

Температура плавления: 203-204°C.

ЯМР ¹H (ДМСО), δ (м.д.): 1,7 (м, 2H); 2,6 (м, 2H); 3,1 (м, 2H); 5,7 (т, 1H); 5,9 (с, 2H); 6,7 (м, 2H); 6,95 (м, 4H); 7,3 (м, 1H); 7,45 (с, 1H); 7,5 (д, 1H); 7,75 (д, 1H); 8,1 (с, 1H); 10,2 (с, 1H).

Пример 10 (Соединение № 26). N-(1-метилбензимидазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

10.1. 5-Трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Раствор 0,7 г (1,92 ммоль) 5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 5.1 примера 5, и 0,21 г (3,83 ммоль) гидроксида калия в 10 мл метанола кипятят с обратным холодильником. Концентрируют при пониженном давлении; остаток извлекают водой и подкисляют соляной кислотой. Осадок собирают при помощи фильтрования, промывают его водой и сушат при пониженном давлении. Получают 0,69 г твердого вещества, которое используют таким, как получено, на следующей стадии.

10.2. N-(1-метилбензимидазол-5-ил)-5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

Раствор 0,32 г (0,95 ммоль) 5-трифторметил-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоновой кислоты, полученной на стадии 10.1, и 0,69 г (9,49 ммоль) тионилхлорида в 25 мл дихлорметана в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником. Концентрируют при пониженном давлении, остаток извлекают 20 мл диэтилового эфира и добавляют 0,17 г (1,14 ммоль) 5-амино-1-метилбензимидазола и раствор 0,2 г (1,9 ммоль) карбоната натрия в 2 мл воды. Перемешивают в течение 24 ч при комнатной температуре, упаривают органическую фазу при пониженном давлении и экстрагируют результирующую фазу этилацетатом и дихлорметаном. Органические фазы промывают водой и насыщенным раствором хлорида натрия, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при пониженном давлении. Остаток извлекают петролейным эфиром, собирают его фильтрованием, промывают его и сушат при пониженном давлении. Затем очищают хроматографически на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана и этилацетата. Остаток извлекают петролейным эфиром, собирают его фильтрованием, промывают его и сушат при пониженном давлении. Получают 0,3 г твердого вещества.

Температура плавления: 223-224°C.

ЯМР ¹H (ДМСО), δ (м.д.): 5,9 (с, 2H); 7 (м, 3H); 7,3 (м, 1H); 7,55 (м, 4H); 7,8 (д, 1H); 8,05 (с, 1H); 8,1 (д, 2H); 10,5 (с, 1H).

Пример 11 (Соединение № 49). N-(хинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

11.1. 5-Фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоновая кислота.

Раствор 8,3 г (26,3 ммоль) 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-этилкарбоксилата, полученного на стадии 1.1 примера 1, и 5,2 г (79 ммоль) гидроксида калия в 140 мл этанола и 14 мл воды в течение 2 ч кипятят с обратным холодильником. Концентрируют при пониженном давлении, извлекают остаток водой и подкисляют соляной кислотой. Остаток собирают фильтрованием, промывают его водой и сушат его при пониженном давлении. Получают 7,4 г твердого вещества, которое используют таким, как получено, на следующей стадии.

Температура плавления: 205-206°C.

11.2. N-(хинолин-7-ил)-5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоксамид.

При перемешивании и в атмосфере азота к суспензии 0,5 г (1,74 ммоль) 5-фтор-1-[(3-фторфенил)метил]-1H-индол-2-карбоновой кислоты, полученной на стадии 11.1, в 10 мл сухого диметилформамида добавляют 1 г (1,9 ммоль) гексафторфосфата (бензотриазол-1-илокси)-трис-пирролидин-фосфония. Через 5 мин добавляют 0,4 г (1,83 ммоль) хлоргидрата 7-аминохинолина (WO 2003/049702) и 0,9 г (7 ммоль) диизопропилэтиламина. После 2 ч перемешивания при комнатной температуре и 2 ч при

60°C выливают реакционную среду в 100 мл воды и 50 мл этилацетата.

После декантации и экстрагирования водной фазы органические фазы объединяют, промывают водой и сушат над сульфатом натрия.

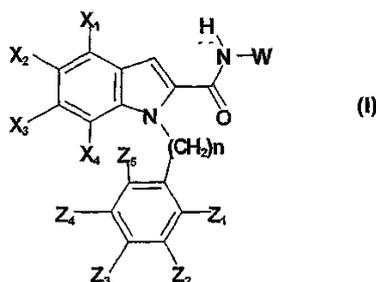
Остаток очищают хроматографически на колонке с силикагелем, элюируя смесью дихлорметана и ацетона. Полученное твердое вещество перекристаллизовывают из изопропилового спирта. Получают 0,26г твердого вещества.

Температура плавления: 222-223°C.

ЯМР ^1H (ДМСО), δ (м.д.): 5,95 (с, 2H); 6,95 (т, 2H); 7,05 (м, 1H); 7,2 (т, 1H); 7,35 (к, 1H); 7,45 (м, 1H); 7,55 (с, 1H); 7,65 (м, 2H); 8 (с, 2H); 8,3 (д, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,9 (м, 1H); 11 (с, 1H).

Табл. 1, следующая ниже, иллюстрирует химические структуры и физические свойства некоторых соединений общей формулы (I) согласно изобретению. В данной таблице столбец ТП содержит данные о температурах плавления продуктов в градусах Цельсия ($^{\circ}\text{C}$). Когда продукты были выделены в форме аморфного твердого вещества или масла, они охарактеризованы в данном столбце их массой ($[\text{Mn}]^{\dagger}$). С другой стороны, в столбце «соль» знак «-» обозначает соединение в форме свободного основания, тогда как HCl обозначает соединение в форме гидрохлорида и отношение между скобками представляет собой отношение (кислота:основание).

Таблица 1



№	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	n	Z ₁ , Z ₂ , Z ₃ , Z ₄ , Z ₅	W	ТП ($^{\circ}\text{C}$)	Соль
1	H, F, H, H	1	H, CF ₃ , H, H, H	изохинолин-5-ил	208-209	-
2	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил	92-95	-
3	H, H, H, H	0	H, CH ₃ , H, CH ₃ , H	1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил	176-178	-
4	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1,2,3,4-тетрагидрохинолин-7-ил	140-143	-
5	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	4-метил-3-оксо-2H-бензоксазин-7-ил	198-200	-
6	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	4-метил-3-оксо-2H-бензоксазин-6-ил	178-180	-
7	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	2-оксо-3,4-дигидрохинолин-7-ил	$[\text{Mn}]^{\dagger}$ = 450	-
8	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	бензофуран-5-ил	141-143	-
9	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1-метилиндолин-5-ил	$[\text{Mn}]^{\dagger}$ = 436	-
10	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	2,3-дигидробензоксазин-6-ил	90-92	-
11	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	3-оксо-2H-бензоксазин-7-ил	214-216	-
12	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилиндолин-5-ил	145-147	-

13	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил	159-160	-
14	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил	149-151	-
15	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	изохиолин-5-ил	206-207	-
16	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	1,2,3,4-тетрагидрохиолин-8-ил	93-95	-
17	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	бензоксазол-5-ил	222-224	-
18	H, H, H, H	0	H, CF ₃ , H, H, H	2-метилбензоксазол-5-ил	223-225	-
19	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилндазол-5-ил	198-199	-
20	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-оксо-3,4-дигидрохиолин-7-ил	277-279	-
21	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	бензофуран-5-ил	[MН] ⁺ = 403	-
22	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2,3-дигидробензоксазин-6-ил	216-217	-
23	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	3-оксо-2H-бензоксазин-6-ил	[MН] ⁺ =434	-
24	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил	203-204	-
25	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-оксоиндолин-5-ил	244-246	-
26	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилбензимидазол-5-ил	223-224	-
27	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-метил-1,2,3,4-тетрагидрохиолин-7-ил	146-147	-
28	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	бензтиазол-6-ил	191-192	-
29	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-метилбензоксазол-5-ил	182-183	-
30	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-метилбензтиазол-5-ил	191-192	-

31	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилсульфониллиндолин-5-ил	214- 215	-
32	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	изохинолин-6-ил	139- 141	-
33	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилбензимидазол-5-ил	248- 251	-
34	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилбензимидазол-4-ил	195- 197	-
35	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	1H-бензотриазол-5-ил	167- 174	-
36	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	хинолин-6-ил	208- 210	-
37	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилиндазол-5-ил	210- 211	-
38	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-метилбензоксазол-5-ил	188- 189	-
39	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	бензотриазол-6-ил	167- 168	-
40	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-метилбензотриазол-5-ил	201- 202	-
41	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-оксо-3,4-дигидрохинолин-7-ил	298- 299	-
42	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-оксоиндолин-5-ил	249- 250	-
43	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1H-бензотриазол-5-ил	220- 221	-
44	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилсульфониллиндолин-5-ил	192- 193	-
45	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1,2-диметилбензимидазол-5-ил	281- 282	-
46	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-этилбензоксазол-5-ил	187- 189	-
47	H, CF ₃ , H, H	1	H, F, H, H, H	2-фенилбензоксазол-5-ил	194- 195	-
48	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	хиноксалин-6-ил	188- 189	-
49	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	хинолин-6-ил	222- 223	-
50	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	изохинолин-7-ил	270- 272	HCl (1:1)
51	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	2-метилбензимидазол-5-ил	195- 200	HCl (1:1)
52	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	бензимидазол-5-ил	275- 280	HCl (1:1)
53	H, H, CH ₂ O, H	1	H, H, F, H, H	2-оксо-3,4-дигидрохинолин-7-ил	255- 256	-
54	H, F, H, H	1	H, F, H, H, H	1-метилбензимидазол-6-ил	215- 216	-

Соединения согласно изобретению были подвергнуты фармакологическим испытаниям *in vitro* и *in vivo*, которые показали их пользу как веществ, обладающих терапевтической активностью.

Тест на ингибирование тока, индуцируемого капсаицином на клетках ганглиев заднего корешка крысы

Первичная культура клеток ганглиев заднего корешка (ГЗК) (DRG) крысы.

Нейроны ГЗК естественно выделяют рецептор TRPV1.

Первичные культуры ГЗК новорожденных крыс получают, используя крысят в возрасте 1 дня. Кратко, после препарирования ганглии трипсинируют и клетки механически разъединяют регулируемым растиранием. Клетки вновь суспендируют в базальной культурной среде Игла, содержащей 10% сыворотки плода теленка, 25 мМ KCl, 2 мМ глутамин, 100 мкг/мл гентамицина и 50 нг/мл NGF, затем нано-

сят на покровные стекла, покрытые ламинином (0,25×106 клеток на покровное стекло), которые затем помещают в 12-тилуночные кассеты. Клетки инкубируют при 37°C в увлажненной атмосфере, содержащей 5% CO₂ и 95% воздуха. Через 48 ч после начала культивирования добавляют цитозин-β-D-арабинозид (1 мкМ), чтобы предотвратить развитие не нейронных клеток. Покровные стекла переносят в экспериментальные камеры для исследований методом фиксированного потенциала после 7-10 дней культивирования.

Электрофизиология

Измерительные камеры (объем 800 мкл), содержащие клеточный препарат, помещают на предметный столик инвертированного микроскопа (Olympus IMT2), оснащенного оптическими системами фирмы Hoffman (Modulation Contrast, New York), и наблюдают при увеличении 400X. Камеры непрерывно перфузируют под действием силы тяжести (2,5 мл/мин) при помощи распределителя растворов, имеющего 8 входов и единственный выход которого, представляющий собой полиэтиленовую трубку (отверстие 500 мкм), помещают на расстоянии меньше 3 мм от исследуемой клетки. Используют конфигурацию «целая клетка» метода фиксированного потенциала. Пипетки из боросиликатного стекла (сопротивление 5-10 МОм) приближают к клетке при помощи пьезоэлектрического 3D-микроманипулятора (Burleigh, PC1000). Общие токи (потенциал мембраны зафиксирован на -60 мВ) регистрируют усилителем Axopatch ID (Axon Instruments, Foster city, California), связанным с ПК (PC), управляемым программными средствами Pclamp8 (Axon Instrument). Линии тока регистрируют на бумаге и одновременно оцифровывают (частота опроса от 15 до 25 Гц) и записывают на жесткий диск ПК.

Нанесение раствора 300 нМ капсаицина вызывает на клетках ГЗК (напряжение зафиксировано на -70 В) входной катионный ток. Чтобы минимизировать десенсибилизацию рецепторов, соблюдают интервал между двумя нанесениями капсаицина минимум 1 мин. После контрольного периода (стабилизация отклика только на капсаицин) наносят единичные тестируемые соединения с заданной концентрацией (концентрация 10 или 1 нМ) в течение времени от 4 до 5 мин; в течение которых осуществляют несколько тестов на капсаицин + соединение (получение максимального ингибирования). Результаты выражены в % ингибирования контрольного отклика на капсаицин.

Проценты ингибирования отклика на капсаицин (300 нМ) находятся в интервале от 20 до 100% для самых активных соединений-антагонистов согласно изобретению, тестируемых при концентрации 10 или 1 нМ (см. некоторые примеры в табл. 2).

Таблица 2

№ соединения	% ингибирования в пятне ГЗК
14	38% (10 нМ)
19	48% (1 нМ)
20	45% (1 нМ)

Собственное агонистическое действие соединений может быть оценено измерением тока, индуцируемого при различных концентрациях соединения на ГЗК крысы, в присутствии или в отсутствие капсаецина.

Тест на роговичное раздражение мыши

Раздражающий характер капсаицина легко оценивается на уровне роговицы, так как данный орган является одним из наиболее иннервированных волокнами С. В данном контексте по примеру предварительных экспериментов нанесение очень небольшого количества капсаицина (2 мкл при концентрации 160 мкМ) на поверхность роговицы животного имело следствием некоторое число стереотипных поступков, связанных с раздражением, которые легко зарегистрировать. Среди упомянутых поступков отмечают моргание глаза, растирание инстиллированного глаза ипсилатеральной передней лапой, растирание глаза двумя передними лапами, царапание ипсилатеральной поверхности задней лапой. Длительность упомянутых поступков не превышает 2 мин наблюдения, и животное возвращается тогда к своей нормальной деятельности. Кроме того, его внешний вид также является нормальным. Мышь не уединяется в угол с взъерошенными волосами и не проявляет никаких признаков страдания. Из этого можно сделать вывод, что продолжительность действия капсаицина при указанных дозах составляет меньше 2 мин.

Резюме методологии

Первопричина серии экспериментов состоит в том, чтобы определить, могут ли соединения согласно изобретению влиять на поведенческий отклик, вызываемый данным количеством капсаицина. Капсаицин первоначально разбавляют до 25 мМ в диметилсульфоксиде и для его конечного применения разбавляют в 10%-ном растворе Tween 80 в физиологическом растворе. Исходя из контрольных испытаний представляется, что в данных условиях растворитель не оказывает никакого действия.

На самом деле тестируемый продукт вводят перорально и с задержкой (время предварительной обработки: t), которая зависит от фармакокинетических данных, животное получает глазную инстилляцию 2 мкл раствора 160 мкМ капсаицина, полученного как указано выше. Во время наблюдения в течение 2 мин после инстилляции регистрируют число растираний инстиллированного глаза задней ипсилатеральной лапой. Для данного животного процент защиты вычисляют следующим образом:

$P=100-\left(\frac{\text{число наблюдаемых морганий}}{\text{среднее число морганий в группе, обработанной растворителем}} \times 100\right)$.

Полученный процент защиты усредняют для каждой группы животных (n =число животных, тестируемых с соединением согласно изобретению).

Вычисленные проценты защиты в данной модели для самых активных соединений согласно изобретению, использованных в дозе 1 мг/кг (рo), находятся в интервале от 20 до 100% (см. несколько примеров в табл. 3):

Таблица 3

№ соединения	% P-(t) при 1 мг/кг (рo) - (n=8)
14	46% (1 ч)
20	26% (1 ч)

Результаты описанных испытаний показывают, что соединения могут оказывать агонистическое или антагонистическое воздействие на рецептор TRPV1. Самые активные соединения-антагонисты согласно изобретению блокируют эффекты, индуцируемые стимуляцией рецепторов TRPV1.

Следовательно, соединения согласно изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственных средств, в частности для изготовления лекарственного средства, предназначенного для профилактики или лечения патологий, в которые вовлечены рецепторы типа TRPV1.

Таким образом, согласно другому из его аспектов предметом изобретения являются лекарственные средства, которые содержат соединение формулы (I), или фармацевтически приемлемую соль, или гидрат, или сольват вышеупомянутого соединения.

Упомянутые лекарственные средства находят применение в терапии, в частности при профилактике и/или лечении боли и воспаления, хронической боли, невропатической (травматической, диабетической, метаболической, инфекционной, токсической, вызванной противораковым или hiatogene лечением), (остео)артритной, ревматической, фибромиалгий, боли в спине, боли, связанной с раком, невралгии лицевого нерва, головных болей, мигрени, зубной боли, ожога, солнечного удара, укуса или укола, постгерпетической невралгии, мышечной боли, нервного сдавления (центрального и/или периферического), травм спинного мозга и/или головного мозга, ишемии (спинного мозга и/или головного мозга), нейродегенерации, геморрагических нарушений мозгового кровообращения (спинного мозга и/или головного мозга), постинсультной боли.

Соединения согласно изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства, предназначенного для профилактики и лечения урологических расстройств, таких как гиперактивность мочевого пузыря, гиперфлексия мочевого пузыря, нестабильность мочевого пузыря, недержание, срочное мочеиспускание, недержание мочи, цистит, почечная колика, повышенная тазовая чувствительность и тазовая боль.

Соединения согласно изобретению могут быть использованы для изготовления лекарственного средства, предназначенного для профилактики и лечения гинекологических расстройств, таких как вульвагинит, боли, связанные с сальпингитами, дисменореями.

Можно также использовать данные продукты для изготовления лекарственного средства, предназначенного для профилактики и лечения желудочно-кишечных расстройств, таких как нарушение желудочно-пищеводного рефлекса, язва желудка, язва двенадцатиперстной кишки, функциональная диспепсия, колит, IBS, болезнь Крона, панкреатит, эзофагит, печеночная колика.

Также продукты настоящего изобретения могут быть использованы для профилактики и лечения респираторных расстройств, таких как астма, кашель, COPD, бронхостеноз и воспалительные нарушения. Равным образом, данные продукты могут быть использованы для профилактики и лечения псориаза, зуда, раздражений кожи, глаз или слизистых оболочек, герпеса, опоясывающего лишая.

Согласно другому из его аспектов настоящее изобретение касается фармацевтических композиций, содержащих в качестве действующего начала соединение согласно изобретению. Данные фармацевтические композиции содержат эффективную дозу по меньшей мере одного соединения согласно изобретению или фармацевтически приемлемой соли, гидрата или сольвата вышеупомянутого соединения, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент. Вышеупомянутые эксципиенты выбирают сообразно фармацевтической форме и желаемому способу введения среди обычных эксципиентов, которые известны специалисту.

В фармацевтических композициях настоящего изобретения для перорального, сублингвального, подкожного, внутримышечного, внутривенного, местного, локального, интратрахеального, интраназального, чрескожного или ректального введения вышеупомянутое действующее начало формулы (I), или его соль, сольват или возмозный гидрат могут быть прописаны в унитарной форме введения, в смеси с классическими фармацевтическими эксципиентами животным и людям для профилактики или лечения расстройств или болезней, упомянутых выше.

Соответствующие унитарные формы для введения включают в себя формы для перорального приема, такие как таблетки, мягкие или твердые желатиновые капсулы, порошки, гранулы и растворы или суспензии для перорального приема; формы для сублингвального, буккального, интратрахеального,

внутриглазного, интраназального, ингаляционного введения, формы для местного, чрескожного, подкожного, внутримышечного или внутривенного введения, формы для ректального введения и имплантаты. Для местного применения можно использовать соединения согласно изобретению в форме кремов, гелей, мазей или лосьонов.

В качестве примера, унитарная форма для введения соединения согласно изобретению в виде таблетки может содержать следующие компоненты, мг:

соединение согласно изобретению	50
маннит	223,75
натрийсодержащая кроскармеллоза	6,0
кукурузный крахмал	15,0
гидроксипропилметилцеллюлоза	2,25
стеарат магния	3,0

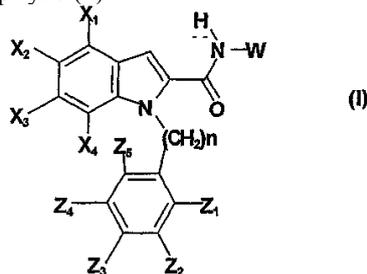
Вышеупомянутые унитарные формы дозированы таким образом, чтобы дать возможность ежедневно вводить от 0,001 до 30 мг действующего начала на 1 кг массы тела соответственно галеновой форме.

Могут быть особые случаи, в которых применяют более высокие или более низкие дозировки; такие дозировки не выходят из объема патентной охраны изобретения. Согласно обычной практике дозировка, соответствующая каждому пациенту, определяется врачом сообразно способу введения, массе и ответной реакции вышеупомянутого пациента.

Согласно другому из его аспектов настоящее изобретение касается также способа лечения патологий, указанных выше, который заключается во введении пациенту эффективной дозы соединения согласно изобретению, или одной из его фармацевтически приемлемых солей, или одного из гидратов, или сольватов.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

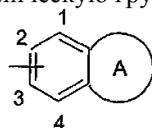
1. Соединение, отвечающее формуле (I)



в которой n равно 0, 1;

X₁, X₂, X₃, X₄, Z₁, Z₂, Z₃, Z₄ и Z₅ обозначают, независимо один от другого, атом водорода или галогена или группу C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-фторалкил или C₁-C₆-алкокси,

W обозначает конденсированную бициклическую группу формулы



связанную с атомом азота через положения 1, 2, 3 или 4;

A обозначает гетероцикл, состоящий из 5-7 звеньев, содержащий от одного до трех гетероатомов, выбранных из O, S или N; при этом W выбрана из изохинолинила, дигидрохинолинила, тетрагидрохинолинила, бензоксазирила, дигидробензоксазирила, бензофуририла, индолинила, бензоксазолила, индазолила, бензимидазолила, бензотиазолила, бензотриазолила, хинолинила, хиноксалинила;

при этом атом или атомы углерода A могут быть замещены одной или несколькими группами, выбранными из атома водорода или групп C₁-C₆-алкил, C₆-C₁₀арил, или оксо;

при этом атом или атомы азота A могут быть замещены R₆, когда азот является смежным по отношению к атому углерода, замещенному оксогруппой, или R₇, в других случаях;

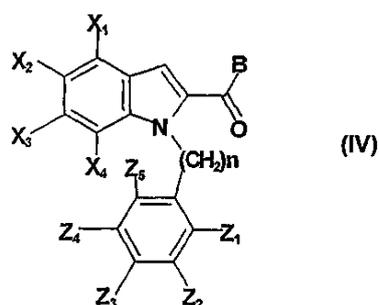
R₆ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил;

R₇ обозначает атом водорода или группу C₁-C₆-алкил, C₁-C₆-алкил-S(O)₂-;

и W отлична от индолила;

в виде основания или соли присоединения с кислотой.

2. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, отличающийся тем, что соединение общей формулы (IV)

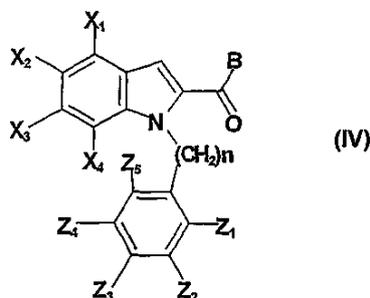


в которой $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ и n являются такими, как определено в общей формуле (I) согласно п.1, и B обозначает C_1 - C_4 -алкоксигруппу, вводят во взаимодействие с амидом соединения общей формулы (V)



в которой группа W такая, как определено в общей формуле (I) согласно п.1, при кипячении растворителя с обратным холодильником, причем амид соединения общей формулы (V) получают предварительным действием триметилалюминия на соединения общей формулы (V).

3. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, отличающийся тем, что соединение общей формулы (IV)



в которой $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ и n являются такими, как определено в общей формуле (I) согласно п.1, и B обозначает гидроксильную группу, превращают в хлорангидрид кислоты действием тионилхлорида при кипячении растворителя с обратным холодильником, затем осуществляют взаимодействие полученного соединения общей формулы (IV), в которой $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ и n являются такими, как определено в общей формуле (I) согласно п.1, и B обозначает атом хлора, в присутствии основания с соединением общей формулы (V)



в которой W является такой, как определено в общей формуле (I) согласно п.1; или тем, что осуществляют реакцию сочетания между соединением общей формулы (V), в которой $X_1, X_2, X_3, X_4, Z_1, Z_2, Z_3, Z_4, Z_5$ и n являются такими, как определено в общей формуле (I) согласно п.1, и B обозначает гидроксильную группу, и соединением общей формулы (V), в которой группа W такая, как определено в общей формуле (I) согласно п.1, в присутствии связывающего агента и основания в растворителе.

4. Лекарственное средство, отличающееся тем, что оно содержит соединение формулы (I) по п.1 или фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I).

5. Фармацевтическая композиция, отличающаяся тем, что она содержит соединение формулы (I) по п.1 или фармацевтически приемлемую соль, а также по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент.

6. Применение соединения формулы (I) по п.1 для получения лекарственного средства, предназначенного для предотвращения или лечения патологий, в которые вовлечены рецепторы типа TRPV1.

7. Применение соединения формулы (I) по п.1 для получения лекарственного средства, предназначенного для предотвращения или лечения боли и воспаления, урологических расстройств, гинекологических расстройств, желудочно-кишечных расстройств, респираторных расстройств, псориаза, зуда, раздражений кожи, глаз или слизистых оболочек, герпеса, опоясывающего лишая.

