



(19) **UA** (11) **80 190** (13) **C2**
(51)МПК

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ
УКРАИНЫ

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ УКРАИНЫ

(21), (22) Заявка: а200509297, 23.04.2004

(24) Дата начала действия патента: 27.08.2007

(30) Приоритет: 25.04.2003 DK PA200300631

(46) Дата публикации: 27.08.2007A61P 25/08
20070101AFI20070115RHUA C07D
209/08 20070101ALI20070115RHUA
C07D 403/06
20070101ALI20070115RHUA C07D
405/06 20070101ALI20070115RHUA
C07D 409/06
20070101ALI20070115RHUA C07D
413/06 20070101ALI20070115RHUA

(86) Заявка PCT:
PCT/DK2004/000283, 20040423

(72) Изобретатель:

Ханжин Николай, DK,
Роттлондер Марио, DK,
Ватсон Уильям Патрик, DK

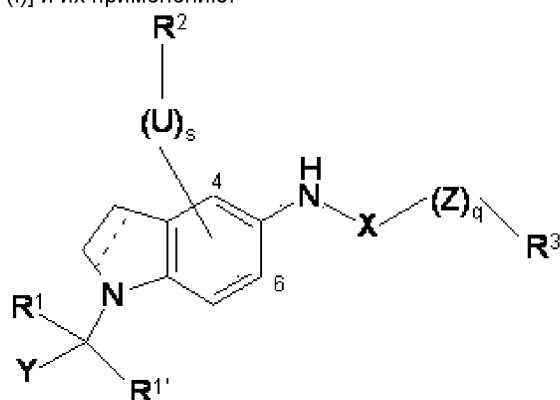
(73) Патентовладелец:

Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛИНА И ИНДОЛА

(57) Реферат:

Это изобретение относится к производным анилина общей формулы I или их фармацевтически приемлемым солям [формула (I)] и их применению.



(I)

Официальный бюлетьн "Промышленная собственность". Книга 1 "Изобретения, полезные модели, топографии интегральных микросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Государственный департамент интеллектуальной собственности Министерства образования и науки Украины.



(19) **UA** (11) **80 190** (13) **C2**
(51) Int. Cl.

MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF
UKRAINE

STATE DEPARTMENT OF INTELLECTUAL
PROPERTY

(12) **DESCRIPTION OF PATENT OF UKRAINE FOR INVENTION**

(21), (22) Application: a200509297, 23.04.2004

(24) Effective date for property rights: 27.08.2007

(30) Priority: 25.04.2003 DK PA200300631

(46) Publication date: 27.08.2007A61P 25/08
20070101AFI20070115RHUA C07D
209/08 20070101ALI20070115RHUA
C07D 403/06
20070101ALI20070115RHUA C07D
405/06 20070101ALI20070115RHUA
C07D 409/06
20070101ALI20070115RHUA C07D
413/06 20070101ALI20070115RHUA

(86) PCT application:
PCT/DK2004/000283, 20040423

(72) Inventor:

Khanzhin Nikolay, DK,
Rottlaender Mario, DK,
Watson William Patrick, DK

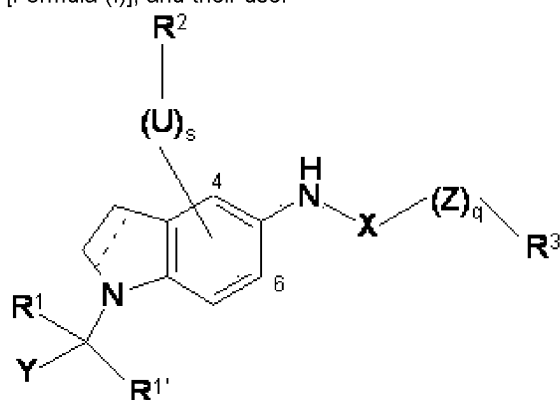
(73) Proprietor:

H. LUNDBECK A/S, DK

(54) **SUSTITUTED INDOLINE AND INDOLE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

The present invention relates to aniline derivatives of the general formula I or pharmaceutically acceptable salts thereof, [Formula (I)], and their use.



(I)

Official bulletin "Industrial property". Book 1 "Inventions, utility models, topographies of integrated circuits", 2007, N 13, 27.08.2007. State Department of Intellectual Property of the Ministry of Education and Science of Ukraine.



(19) **UA** (11) **80 190** (13) **C2**
(51)МПК

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ВЛАСНОСТІ

(12) ОПИС ВІНАХОДУ ДО ПАТЕНТУ УКРАЇНИ

(21), (22) Дані стосовно заявки:
а200509297, 23.04.2004

(24) Дата набуття чинності: 27.08.2007

(30) Дані стосовно пріоритету відповідно до Паризької
конвенції : 25.04.2003 DK PA200300631

(46) Публікація відомостей про видачу патенту
(деклараційного патенту): 27.08.2007A61P 25/08
20070101ALI20070115RHUA C07D
209/08 20070101ALI20070115RHUA
C07D 403/06
20070101ALI20070115RHUA C07D
405/06 20070101ALI20070115RHUA
C07D 409/06
20070101ALI20070115RHUA C07D
413/06 20070101ALI20070115RHUA

(86) Номер та дата подання міжнародної заявки
відповідно до договору PCT:
PCT/DK2004/000283, 20040423

(72) Винахідник(и):

Ханжин Ніколай , DK,
Роттлондер Маріо , DK,
Ватсон Уільям Патрік, DK

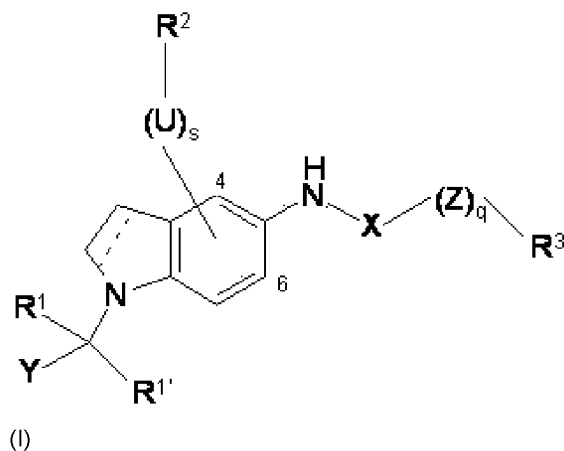
(73) Власник(и):

Х. ЛУННБЕК А/С, DK

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ ІНДОЛІНУ ТА ІНДОЛУ

(57) Реферат:

Цей винахід належить до похідних аніліну
загальної формули I або їхніх фармацевтично
прийнятних солей [формула (I)] та їх застосування.



Опис винаходу

Цей винахід відноситься до нових заміщених похідних індолу та індоліну, які відкривають іонні калієві канали сімейства KCNQ. Дані сполуки застосовуються для профілактики, лікування або інгібування розладів і захворювань, чутливих до відкриття іонних калієвих каналів сімейства KCNQ, одним з таких захворювань є епілепсія.

Рівень техніки стосовно даного винаходу

Іонні канали є клітинними білками, які регулюють потік іонів, включаючи потік іонів калію, кальцію, хлору і натрію, в клітині і з них. Такі канали є у всіх клітинах тварин і людини, та вони впливають на різні процеси, включаючи нейрональну передачу, скорочення м'язів і клітинну секрецію.

У людей є більше 70 генів, що кодують субодиниці калієвих каналів [Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000, 1, 21-30] з великою різноманітністю відносно структури і функції. Калієві канали нейронів, які виявлені в мозку, в основному відповідні за підтримку негативного потенціалу спокою мембран, а також регуляцію реполяризації мембран після потенціалу дії.

Однією підгрупою генів калієвих каналів є сімейство KCNQ. Було показано, що мутації в чотирьох з п'яти генів KCNQ приводять до розвитку захворювань, включаючи серцеві аритмії, глухоту і епілепсію [Jentsch Nature Reviews Neuroscience 2000, 1, 21-30].

Вважають, що ген KCNQ4 кодує молекулярний корелят калієвих каналів, виявлених в зовнішніх волосних клітинах завивки вуха і у волосних клітинах типу I вестибулярного апарату, мутації в якому приводять до спадкової глухоти.

KCNQ1 (KvLQT1) пов'язаний з продуктом гена KCNE1 (мінімальний K(+)-білок каналу) у серці з утворенням напруги випрямляча K(+). Мутації в цьому каналі можуть обумовлювати як одну з форм спадкового синдрому подовженого QT 1-го типу (LQT1), так і бути пов'язаними з формою глухоти [Robbins Pharmacol. Ther. 2001, 90, 1-19].

Гени KCNQ2 і KCNQ3 були виявлені в 1988р. і, як з'ясувалося, мали мутації при спадковій формі епілепсії, відомої як доброякісна спадкова неонатальна судорога [Rogawski Trends in Neurosciences 2000, 23, 393-398]. Білки, що кодуються генами KCNQ2 і KCNQ3, локалізовані в пірамідальних нейронах кори головного мозку і гіпокампа людини, ділянках мозку, пов'язаних з виникненням і розвитком судомних нападів [Cooper et al. Proceedings National Academy of Science USA 2000, 97, 4914-4919].

KCNQ2 і KCNQ3 є двома субодиницями калієвих каналів, які утворюють "М-струми" ("M-current") при експресії *in vitro*. М-струм є не-інактивуючим калієвим струмом, виявленим в багатьох типах нейронів. У кожному типі клітин він є домінуючим в регуляції збудливості мембран, будучи єдиним постійним струмом при ініціації потенціалу дії [Marrion Annual Review Physiology 1997, 59, 483-504]. Модуляція М-струму значно впливає на збудливість нейронів, наприклад, активація струму буде призводити до зниження збудливості нейронів. Речовини, що відкривають дані канали KCNQ, або активатори М-струму, знижуватимуть надмірну активність нейронів і можуть, таким чином, бути застосовані в лікуванні, профілактиці або інгібуванні судомних нападів і інших захворювань і розладів, що характеризуються надмірною нейрональною активністю, таких як нейрональна гіперчутливість, включаючи конвульсивні розлади, епілепсію і невропатичний біль.

Ретигабін (D-23129; етиловий естер N-(2-аміно-4-(4-фторбензиламіно)феніл)-карбамінової кислоти) та його аналоги описані [в EP 554543]. Ретигабін є антиконвульсивною сполукою широкого спектра дії та з сильними антиконвульсивними властивостями як в умовах *in vitro*, так і *in vivo*. Він є активним при пероральному і внутрішньочеревинному введенні щурам і мишам у ряді антиконвульсивних тестів, включаючи електрично індуковані судомні напади, судомні напади, хімічно індуковані пентилентетразолом, пікротоксином і N-метил-D-аспартатом (NMDA), і в генетичній моделі на тваринах, мишах DBA/2 [Rostock et al. Epilepsy Research 1996, 23, 211-223]. Крім того, ретигабін є активним на моделі складних парціальних нападів, викликаних стимуляцією мигдалини, що додатково вказує на те, що дані сполуки мають потенційну можливість для застосування в антиконвульсивній терапії. У нещодавно проведених клінічних випробуваннях було показано, що ретигабін виявляє ефективність в зниженні частоти судомних нападів у пацієнтів з епілепсією [Bialer et al. Epilepsy Research 2002, 51, 31-71].

Було показано, що ретигабін активує K(+)-струм в нейронах, і фармакологія даного індукованого струму узгоджується з опублікованими даними по фармакології М-каналу, що свідчить про кореляцію з гетеромультимером каналу KCNQ2/3 K(+). На підставі цього можна припустити, що активація каналів KCNQ2/3 може бути відповідальна за антиконвульсивну активність даного засобу [Wickenden et al. Molecular Pharmacology 2000, 58, 591-600] і що інші засоби, які діють за таким же механізмом, можуть мати аналогічні застосування.

Повідомлялося, що канали KCNQ2 і 3 стимулювалися на моделях невропатичного болю [Wickenden et al. Society for Neuroscience Abstracts 2002, 454, 7], і була висловлена гіпотеза про те, що модулятори калієвих каналів є активними при невропатичному болю і епілепсії [Schroder et al. Neuropharmacology 2001, 40, 888-898].

Також було показано, що ретигабін був корисний в моделях на тваринах з невропатичним болем [Blackburn-Munro and Jensen European Journal of Pharmacology 2003, 460, 109-116], і винахідники, таким чином, припускають, що Агенти, що відкривають канали KCNQ, корисні в лікуванні розладів, пов'язаних з болем, включаючи невропатичний біль.

Описана локалізація мРНК каналів KCNQ в мозку та інших зонах центральної нервової системи, пов'язаних з болем [Goldstein et al. Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53, 8].

У доповнення до ролі при невропатичному болю, експресія мРНК KCNQ 2-5 в гангліях тригемінального і

дорсального кореня і в тригемінальному хвостатому ядрі свідчить про те, що речовини, які відкривають дані канали, можуть також впливати на сенсорний процесинг болю при мігрені [Goldstein et al. Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53, 8].

У недавно опублікованих повідомленнях було показано, що мРНК KCNQ 3 і 5, в доповнення до KCNQ 2, експресується в астроцитах і гліальних клітинах. Таким чином, канали KCNQ 2, 3 і 5 можуть модулювати синаптичну активність в ЦНС і вносити свій внесок в нейропротекторну дію речовин, які відкривають канали KCNQ [Noda et al., Society for Neuroscience Abstracts 2003, 53, 9].

Ретигабін і інші модулятори KCNQ можуть виявляти захисну дію відносно нейродегенеративних аспектів епілепсії, оскільки було показано, що ретигабін запобігає лімбічній нейродегенерації і експресії маркерів апоптозу після індукованого каїновою кислотою епілептичного статусу у щурів [Ebert et al. Epilepsia 2002, 43 Suppl. 5, 86-95]. Це може мати значення в запобіганні розвитку епілепсії у пацієнтів, тобто бути анти-епілептогенним чинником. Також було показано, що ретигабін уповільнює прогресування збудження гіпокампа у щурів, що є додатковою моделлю розвитку епілепсії [Tober et al. European Journal of Pharmacology 1996, 303,163-169].

Таким чином, винахідники вважають, що дані властивості ретигабіну та інших модуляторів KCNQ можуть запобігти поразці нейронів, що індукується надмірною активацією нейронів, і можуть застосовуватися при лікуванні нейродегенеративних захворювань і модифікувати захворювання (або бути антиепілептогенними) у пацієнтів з епілепсією.

З урахуванням того, що антиконвульсивні сполуки, такі як бензодіазепіни і хлорметіазол, клінічно застосовуються для лікування синдрому скасування вживання етанолу, і що інші антиконвульсивні препарати, наприклад, габапентин, є дуже ефективними на тваринних моделях даного синдрому [Watson et al. Neuropharmacology 1997, 36, 1369-1375], винахідники припустили, що інші антиконвульсивні сполуки, такі як речовини, що відкривають KCNQ, будуть також ефективними при даному стані.

мРНК субодиниць KCNQ2 і 3 виявлені в ділянках мозку, пов'язаних з тривогою і емоційною поведінкою, такою як біполярний розлад, наприклад, в гіпокампі і мигдалині [Saganich et al. Journal of Neuroscience 2001, 21, 4609-4624], і повідомлялося, що ретигабін є активним на деяких тваринних моделях поведінки, подібній тривозі [Harts et al. Journal of Psychopharmacology 2003, 17 suppl. 3, A28, B16], та інші клінічно використовувані антиконвульсивні сполуки застосовуються для лікування біполярного розладу.

У [заявці WO 200196540] розкривається застосування модуляторів М-струму, утвореного експресією генів KCNQ2 і KCNQ3, для лікування інсомнії, тоді як в [заявці WO 2001092526] розкривається, що модулятори KCNQ5 можна використовувати для лікування порушень сну.

У [заявці WO 01/022953] розкривається застосування ретигабіну для профілактики і лікування невралгічного болю, такого як алодинія, гіпералгічний біль, фантомний біль, невралгічний біль, пов'язаний з діабетичною невралгією, і невралгічний біль, пов'язаний з мігренню.

У [заявці WO 02/049628] розкривається застосування ретигабіну для профілактики, лікування, пригнічення і ослаблення тривожних розладів, таких як тривога, генералізований тривожний розлад, панічна тривога, обсесивно-компульсивний розлад, соціальна фобія, страх діяльності, посттравматичний стресовий розлад, гостра стресова реакція, розлад адаптації, іпохондричні розлади, страх розлуки, Агорафобія та специфічні фобії.

У [заявці WO 97/15300] розкривається застосування ретигабіну для лікування нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хорея Гентінгтона; склерозу, такого як розсіяний склероз, аміотрофічний бічний склероз; хвороба Крейтцфельда-Якоба (кортико-стриоспінальна дегенерація); хвороба Паркінсона; індукована СНІДом енцефалопатія та інші пов'язані з інфекціями енцефалопатії, викликані вірусами коревої краснухи (rubella вірусами), герпесвірусами, бореліями і невідомими патогенами, викликані травмою нейродегенерації; стани нейрональної гіперчутливості, такі як ті, що виникають при синдромі медикаментозного скасування або при інтоксикації, та нейродегенеративних захворювань периферичної нервової системи, таких як поліневропатії і поліневрити.

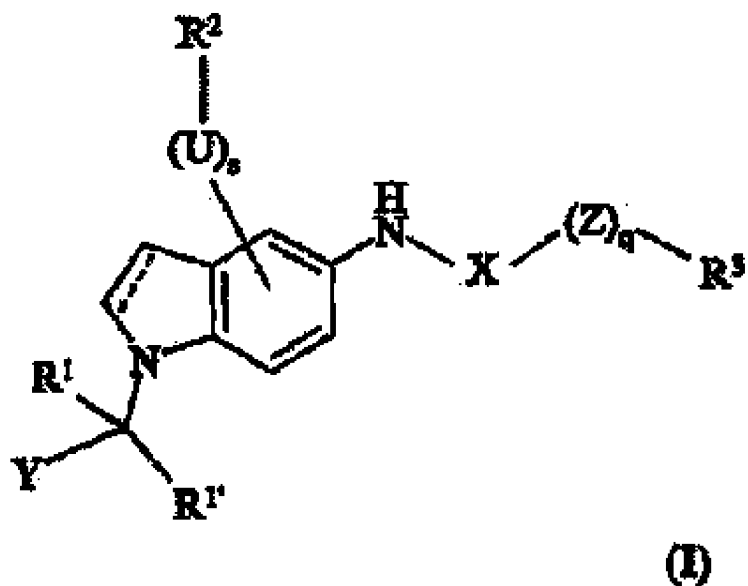
Отже, існує величезна потреба в нових сполуках, які є потенційними Агентами, що відкривають сімейство калієвих каналів KCNQ.

Також бажаними є нові сполуки з поліпшеними в порівнянні з відомими сполуками властивостями, які відкривають калієві канали сімейства KCNQ, такі як ретигабін. Бажано поліпшення одного або більше з наступних параметрів: періоду напіввиведення, кліренсу, селективності, взаємодії з іншими лікарськими препаратами, біодоступності, ефективності, здатності змішуватися, хімічної стабільності, метаболічної стабільності, проникності через мембрани, розчинності та терапевтичного індексу. Поліпшення даних параметрів може призвести до таких поліпшень, як:

- поліпшений режим дозування за рахунок зниження числа необхідних доз на день,
- простота введення пацієнтам при багатократному застосуванні;
- знижені побічні ефекти;
- підвищений терапевтичний індекс;
- підвищена переносність або
- поліпшене сприйняття.

Однією метою цього винаходу є забезпечення новими сполуками, які є сильнодіючими відкривачами калієвих каналів сімейства KCNQ.

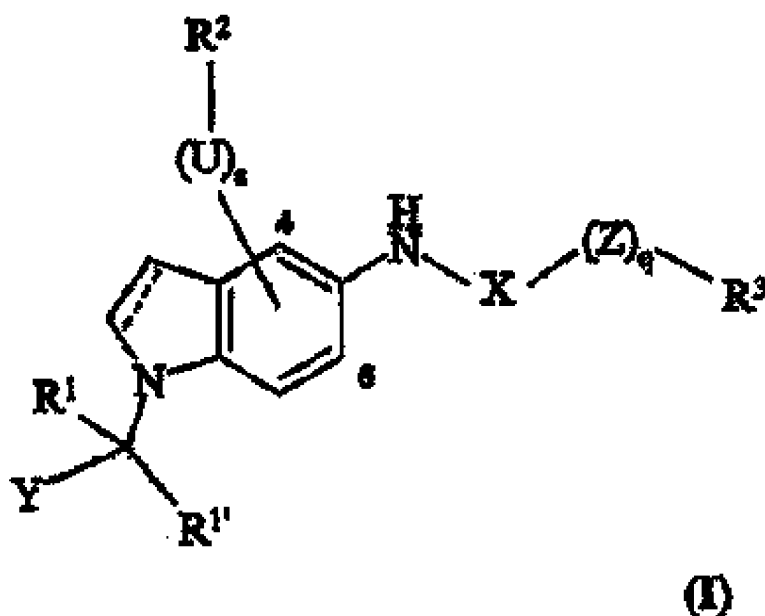
Сполуками винаходу є заміщені похідні індоліну та індолу загальної формули I або їхні солі.



де пунктирна лінія, q, s, U, Y, X, Z, R¹, R^{1'}, R² і R³ є такими, як визначено нижче.

Винахід далі відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули I, і до її застосування.

Відповідно до вказаного вище, цей винахід відноситься до заміщених похідних індолу та індоліну загальної формули I



де
пунктирна лінія є необов'язковим зв'язком;

R¹ і R^{1'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; або

R¹ і R^{1'} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми;

s дорівнює 0 або 1;

U являє собою O, NR¹¹, S, SO₂, SO₂NR¹¹, CO-O або CO-NR¹¹, де R¹¹ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або R² і R¹¹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

R² вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацилу, гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галогену, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, 5 ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -NO₂, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR¹⁰R¹⁰ⁱ-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і NR¹⁰R¹⁰ⁱ-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; де

R¹⁰ і R¹⁰ⁱ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, 10 галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або

R¹⁰ і R¹⁰ⁱ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

за умови, що, коли R² являє собою NO₂, галоген або ціано, тоді s дорівнює 0; і

за умови, що, коли R² являє собою атом водню або ацил і s дорівнює 1, тоді U являє собою NR¹¹, 0 або S;

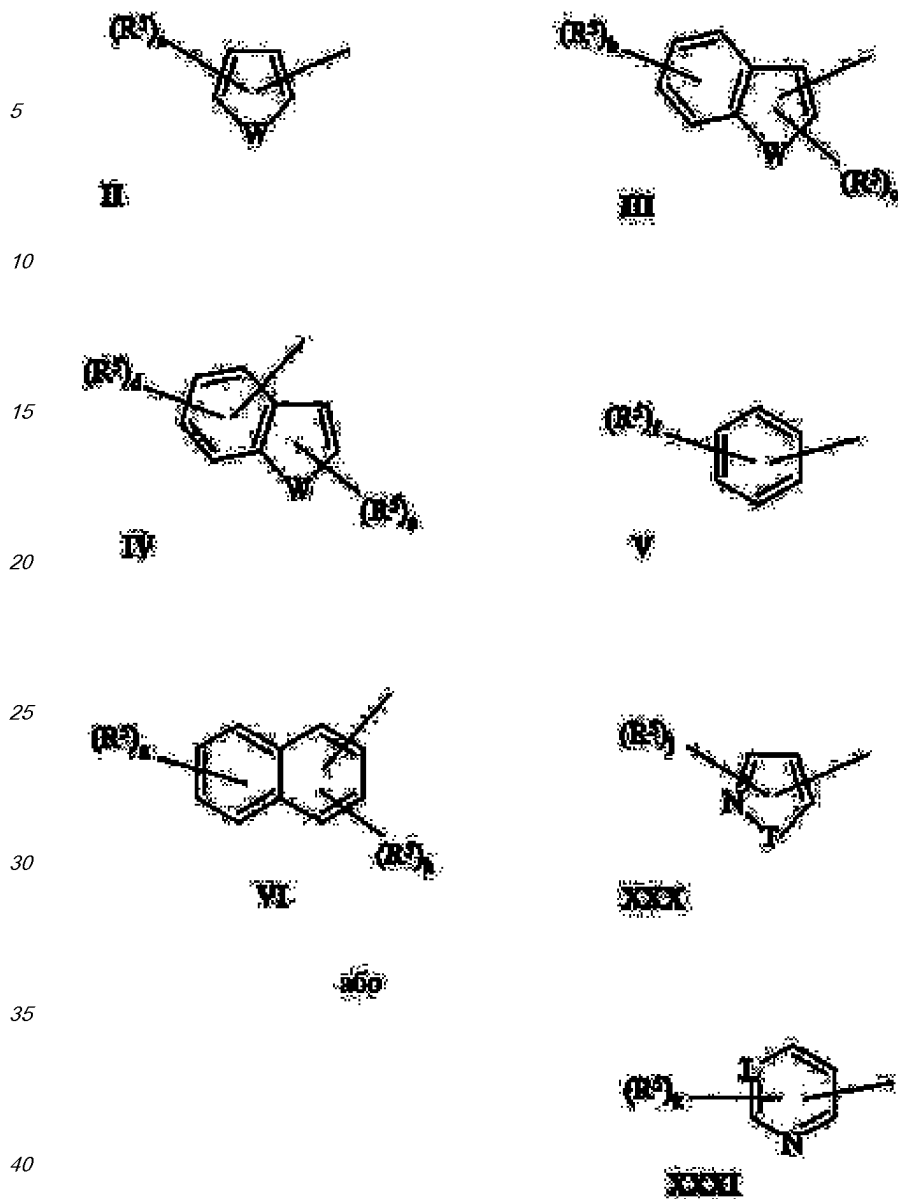
де група -(U)_s-R² зв'язана з положенням 4 або 6 індолу або індоліну;

q дорівнює 0 або 1;

Z являє собою O або S;

X являє собою CO або SO₂; за умови, що q дорівнює 0, коли X являє собою SO₂;

R³ вибраний з групи, що складається з С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероциклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, Ag, Ag-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ag-гетероциклоалк(ен)ілу, Ag-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, 25 Ag-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-гетероциклоалк(ен)ілу, Ag-окси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-карбоніл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-карбоніл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, 30 С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-карбоніл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-гетероциклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-гетероциклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, 35 галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-Ag, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-Ag, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-Ag, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-Ag, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-гетероциклоалк(ен)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацил-гетероциклоалк(ен)ілу, ацил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу і NR¹²R¹²ⁱ, необов'язково заміщеного NR¹²R¹²ⁱ-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного NR¹²R¹²ⁱ-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, необов'язково заміщеного NR¹²R¹²ⁱ-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; де R¹² і R¹²ⁱ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, Ag-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ag-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і 50 ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або R¹² і R¹²ⁱ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми; за умови, що, коли R³ являє собою NR¹²R¹²ⁱ, тоді q дорівнює 0; і Y являє собою групу формули II, III, IV, V, VI, XXX і XXXI:



де
 лінія являє собою зв'язок, що сполучає групу, представлену Y, з атомом вуглецю;
 W являє собою O або S;
 T являє собою N, NH або O;
 L являє собою N, C або CH;
 a дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 c дорівнює 0 або 1;
 d дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 e дорівнює 0, 1 або 2;
 f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;
 g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 h дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 j дорівнює 0, 1, 2 або 3, за умови, що, коли T являє собою атом азоту, то j дорівнює 0, 1, 2 або 3; i,
 коли T являє собою NH або атом кисню, тоді j дорівнює 0, 1 або 2;
 k дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4 i
 кожний R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-тіо, Ar-окси, ацилу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси,
 C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галогену, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,
 галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -CO-NR⁶R^{6'}, ціано,
 ціано-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -NR⁷R^{7'}, S-R⁸ i
 -SO₂R⁸, або
 два суміжні R⁵ разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке
 необов'язково містить один або два гетероатоми;

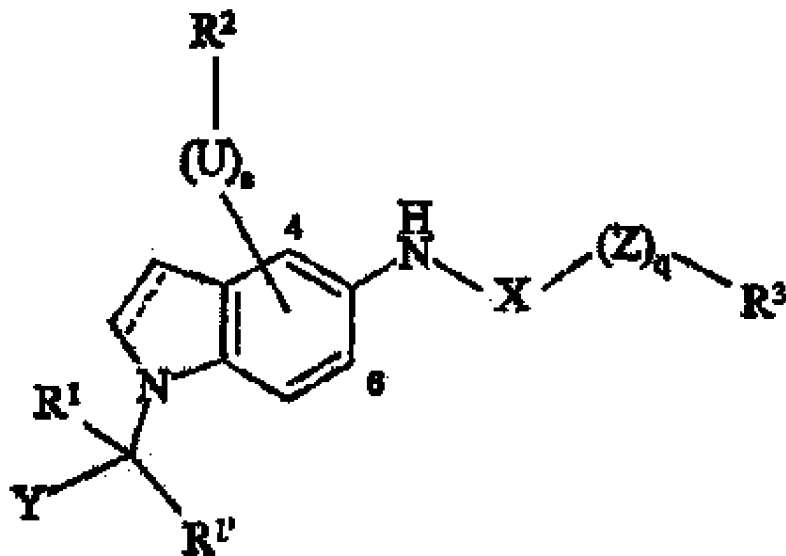
R^6 і R^{6a} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar;

R^7 і R^{7a} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і ацилу; і

R^8 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і $-NR^9R^{9a}$, де R^9 і R^{9a} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

за умови, що, коли R^8 являє собою $-NR^9R^{9a}$, тоді R^5 не є $-SR^8$; або їхніх солей.

Конкретний варіант здійснення винаходу відноситься до заміщених похідних індолу та індоліну загальної формули I



(I)

де

пунктирна лінія є необов'язковим зв'язком;

R^1 і R^{1a} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу; або

R^1 і R^{1a} утворюють 3-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1 або 2 додаткові гетероатоми; s дорівнює 0 або 1;

U являє собою O, NR^{11} , S, SO_2 , SO_2NR^{11} , CO-O або CO- NR^{11} , де R^{11} вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу; або

R^2 і R^{11} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

R^2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ag, Ag- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ag- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ag- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацилу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $-NO_2$, NR^{10} , R^{10a} - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $NR^{10}R^{10a}$ - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу та $NR^{10}R^{10a}$ - C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, де

R^{10} і R^{10a} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, або

R^{10} і R^{10a} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

за умови, що, коли R^2 являє собою NO_2 , галоген або ціано, тоді s дорівнює 0; і

за умови, що, коли R^2 являє собою атом водню або ацил і s дорівнює 1, тоді U являє собою NR^{11} , O або S ;
де група $-(U)_s-R^2$ зв'язана з положенням 4 або 5 індоли або індоліну;

q дорівнює 0 або 1;

Z являє собою O або S ;

X являє собою CO або SO_2 ; за умови, що q дорівнює 0, коли X являє собою SO_2 ;

R^3 вибраний групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гетероциклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, Ag , $Ag-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу, $Ag-C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілу,

Ag -гетероциклоалк(ен)ілу, $Ag-C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $Ag-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

$Ag-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-гетероциклоалк(ен)ілу, Ag -окси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

$Ag-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси-гетероциклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу,

галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген-гетероциклоалк(ен)ілу,

галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- Ag , галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- Ag ,

галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- Ag , галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- Ag ,

ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ціано-гетеро-циклоалк(ен)ілу,

ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу, ацил- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацил- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

ацил-гетероциклоалк(ен)ілу, ацил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

ацил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ацил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)ілу і $-NR^{12}R^{12'}$; де

R^{12} і $R^{12'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ag , $Ag-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)ілу, $Ag-C_{3-8}$ -циклоалк(ен)ілу,

$Ag-C_{3-8}$ -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і

ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, або

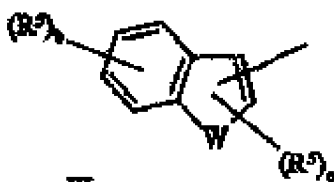
R^{12} і $R^{12'}$ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

за умови, що, коли R^3 являє собою $NR^{12}R^{12'}$, тоді q дорівнює 0; і

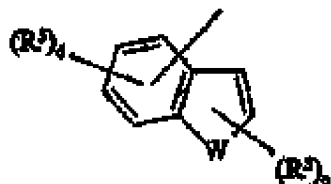
Y являє собою групу формули II, III, IV, V і VI:



II



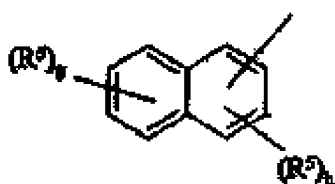
III



IV



V



VI

де
лінія являє собою зв'язок, що сполучає групу, представлену Y, з атомом вуглецю;

W являє собою O або S;

a дорівнює 0, 1, 2 або 3;

b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

c дорівнює 0 або 1;

d дорівнює 0, 1, 2 або 3;

e дорівнює 0, 1 або 2;

f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;

g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;

h дорівнює 0, 1, 2 або 3; i

кожний R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацилу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $-CO-NR^6R^{6'}$, ціано, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $-NR^7R^{7'}$, $-S-R^8$ і $-SO_2R^8$, або

два суміжні R^5 разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми;

R^6 і $R^{6'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ar;

R^7 і $R^{7'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і ацилу; i

R^8 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar і $-NR^9R^{9'}$, де

R^9 і $R^{9'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу;

за умови, що, коли R^8 являє собою $-NR^9R^{9'}$, тоді R^5 не є $-S-R^8$; або їхніх солей.

Один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де пунктирна лінія є зв'язком.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де пунктирна лінія не є зв'язком.

Один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R^1 і $R^{1'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і
ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R¹ і R^{1'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

Наступний варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R¹ і R^{1'} утворюють 3-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми. У наступному варіанті здійснення 3-8-членне насичене або ненасичене кільце є насиченим карбоциклічним кільцем, в типовому випадку циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом або циклогексилом.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R¹ і R^{1'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню і С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де принаймні один з R¹ і R^{1'} являє собою С₁₋₆-алк(ен/ін)іл, в типовому випадку С₁₋₃-алк(ен/ін)іл.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R¹ або R^{1'} являє собою атом водню.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один з R¹ і R^{1'} являє собою атом водню.

У більш переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де як R¹, так і R^{1'} являють собою атоми водню.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 0.

У іншому переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою O.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою S.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою SO₂.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою SO₂NR¹¹.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою CO-O.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою CO-NR¹¹.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою NR¹¹.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою SO₂NR¹¹, CO-NR¹¹ або NR¹¹, а R¹¹ являє собою атом водню.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 1 і U являє собою NR¹¹, а R¹¹ являє собою атом водню.

Один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R² вибраний з групи, що складається з ацилу, гідрокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR¹⁰R^{10'}-С₁₋₆-алк(ен)ілу, NR¹⁰R^{10'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і NR¹⁰R^{10'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу-С₁₋₆-алк(ен)ілу;

за умови, що, коли R² являє собою ацил і s дорівнює 1, тоді U являє собою NR¹¹, O або S.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R² вибраний з групи, що складається з С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R² вибраний з групи, що складається з Ag, Ag-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і Ag-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R² вибраний з групи, що складається з галогену, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен)ілу і ціано;

За умови, що, коли R² являє собою галоген або ціано, тоді s дорівнює 0.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R² являє собою NO₂ або атом водню;

за умови, що, коли R² являє собою NO₂, тоді s дорівнює 0; і

за умови, що, коли R² являє собою атом водню і s дорівнює 1, тоді U являє собою NR¹¹, O або S.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R² являє собою NO₂, або атом водню, або атом галогену;

за умови, що, коли R² являє собою NO₂ або атом галогену, тоді s дорівнює 0; і

за умови, що, коли R² являє собою атом водню і s дорівнює 1, тоді U являє собою NR¹¹, O або S.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 0 і R² являє собою NO₂ або атом галогену.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R² являє собою атом водню.

гапоген-С₁₋₆ алк(ен/ін)ілу, гапоген-С₃₋₈ циклоалк(ен)ілу, гапоген-С₃₋₈ циклоалк(ен)ілу-С₁₋₆ алк(ен/ін)ілу,
гапоген-С₁₋₆ алк(ен/ін)іп-С₃₋₈ циклоалк(ен)ілу гапоген-С₁₋₆ алк(ен/ін)іп-Аг гапоген-С₃₋₈ циклоалк(ен)іп-Аг

У одному наступному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де X являє собою CO, q дорівнює 0 і R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероциклоалк(ен)ілу, Ag, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ag-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ag-окси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і -NR¹²R^{12'}.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де X являє собою CO, q дорівнює 0 і R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероциклоалк(ен)ілу, Ag, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag-окси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і -NR¹²R^{12'}.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де X являє собою SO₂, q дорівнює 0 і R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ar-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де X являє собою SO₂, q дорівнює 0 і R³ являє собою C₁₋₆-алк(ен/ін)іл або Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і де R¹² і R^{12'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і Ar-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і де R¹² і R^{12'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag і Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або де R¹² і R^{12'} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1,2 або 3 додаткові гетероатоми.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і де R¹² і R^{12'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag і Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У іншому переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і де R¹² і R^{12'} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і де принаймні один з R¹² і R^{12'} являє собою атом водню.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і де принаймні один з R¹² і R^{12'} являє собою C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, в типовому випадку C₁₋₃-алк(ен/ін)іл.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і один з R¹² і R^{12'} являє собою Ag.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де R³ являє собою NR¹²R^{12'} і q дорівнює 0 і один з R¹² і R^{12'} являє собою Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, в типовому випадку Ar-C₁₋₃-алк(ен/ін)іл.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу II, III, V, XXX або XXXI.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу III або IV.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу II або V.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу V або XXXI.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу II або III і W являє собою атом сірки.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу II або III і W являє собою атом кисню.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу V.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу XXX і T являє собою NH.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу XXX і T являє собою атом азоту або атом кисню.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу XXXI і L являє собою атом азоту.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де Y має формулу XXXI і L являє собою C або CH.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де кожний R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацилу, -CO-NR⁶R^{6'}, ціано, ціано-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де кожний R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ag, C₁₋₈-алк(ен/ін)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галогену,

галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $-NR^7R^7$, $-SR^8$ і $-SO_2R^8$, або

два суміжні R^5 разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де кожний R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, $-NR^7R^7$, $-SR^8$ і $-SO_2R^8$, або

два суміжні R^5 разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де кожний R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -циклоалк(ен)ілу і галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де кожний R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar -тіо, Ar -окси, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, або

два суміжні R^5 разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де кожний R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar , Ar -тіо, Ar -окси, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, або

два суміжні R^5 разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

У іншому переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де кожний R^5 незалежно вибраний з групи, що складається з галогену і галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

У варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою атом галогену.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, в типовому випадку галоген- C_{1-3} -алк(ен/ін)іл.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою Ar .

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою Ar -тіо.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою Ar -окси.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою $-NR^7R^7$.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою $-SR^8$.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою $-SO_2R^8$.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де два суміжні R^5 разом з ароматичною групою утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-(CH_2)_n-CH_2-$, $-CH=CH-(CH_2)_m-$, $-CH_2-CH=CH-(CH_2)_p-$, $-CH=CH-CH=CH-$, $-(CH_2)_n-O-$, $-O-(CH_2)_m-O-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-O-$, $-CH_2-O-CH_2-O-CH_2-$, $-(CH_2)_n-S-$, $-S-(CH_2)_m-S-$, $-CH_2-S-(CH_2)_p-S-$, $-CH_2S-CH_2S-CH_2-$, $-(CH_2)_n-NH-$, $-NH-(CH_2)_m-NH-$, $-CH_2-NH-(CH_2)_p-NH-$, $-CH=CH-NH-$, $-O-(CH_2)_m-NH-$, $-CH_2-O-(CH_2)_p-NH-$ або $-O-(CH_2)_p-NH-CH_2-$, $-S-(CH_2)_m-NH-$, $-N=CH-NH-$, $-N=CH-O-$ або $-N=CH-S-$, де m' дорівнює 1, 2 або 3, n' дорівнює 2, 3 або 4 і p' дорівнює 1 або 2.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-CH_2-O-CH_2-$.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-CH=CH-CH=CH-$.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-O-CH_2-O-$.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де два суміжні R^5 разом утворюють $-O-CH_2-O-CH_2-$.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5

являє собою $-NR^7R^{7'}$, де R^7 і $R^{7'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою $-NR^7R^{7'}$, де R^7 і $R^{7'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з водню і C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою $-NR^7R^{7'}$, де як R^7 , так і $R^{7'}$ являють собою C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, в типовому випадку C_{1-3} -алк(ен/ін)іл.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою $-S-R^8$ або $-SO_2R^8$, де R^8 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ag.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули I, де принаймні один замісник R^5 являє собою $-S-R^8$ або $-SO_2R^8$, де R^8 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу і Ag.

Один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 0 і q дорівнює 0.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R^2 являє собою атом водню і X являє собою CO.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де s дорівнює 0 і X являє собою CO.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R^2 являє собою атом водню і q дорівнює 0.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де q дорівнює 0 і X являє собою CO.

Один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де загальне число Ag-груп в замісниках R^2 , R^3 і R^5 дорівнює 0, 1, 2 або 3, в типовому випадку 0 або 1.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де жоден з R^2 , R^3 і R^5 не містить Ag-групу.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де загальне число Ag-груп в замісниках R^2 , R^3 і R^5 дорівнює 1.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де загальне число Ag-груп в замісниках R^2 , R^3 і R^5 дорівнює 2.

Один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R^3 не є CH_3 , коли X являє собою SO_2 і q дорівнює 0.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де $X-(Z)_q-R^3$ не є SO_2-CH_3 , коли Y має формулу V.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R^3 являє собою $NR^{12}R^{12'}$, а як R^{12} , так і $R^{12'}$ не є Ag.

Ще один варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де R^3 являє собою $NR^{12}R^{12'}$ і один з R^{12} і $R^{12'}$ являє собою Ag, за умови, що Ag не є хіноліном або фенілом.

Інший варіант здійснення винаходу відноситься до сполук формули I, де Y не має формулу V, коли X являє собою CO, і q дорівнює 0, і R^3 являє собою $NR^{12}R^{12'}$, а один з R^{12} і $R^{12'}$ являє собою Ag, в типовому випадку хінолін або феніл.

У іншому варіанті здійснення сполука формули I не являє собою:

N-[1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]метансульфонамід;

N-[1-[(4-фторфеніл)метил]-1H-індол-5-іл]метансульфонамід;

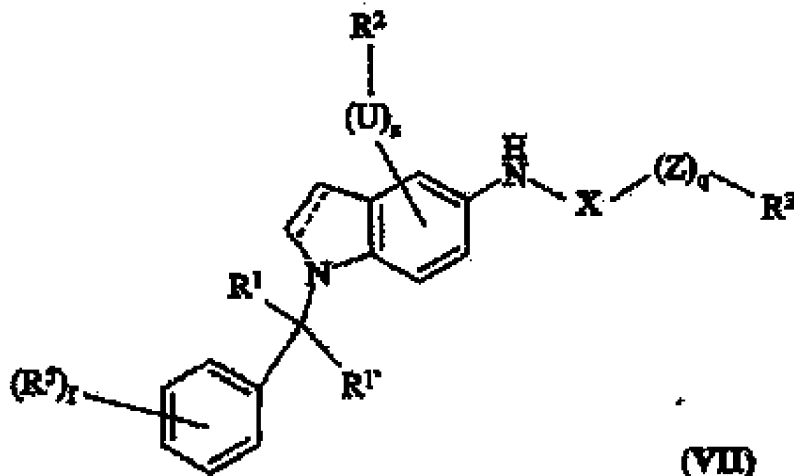
N-[2,3-дигідро-1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]метансульфонамід;

N-[1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]-N'-4-хінолінілсечовину;

N-[1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]-N'-4-хінолінілсечовину або

1-(1-бензил-5-індолініл)-3-фенілсечовину.

Один аспект винаходу відноситься до сполук загальної формули VII і їхніх солей



де пунктирна лінія, f, q, s, U, X, Z, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 і R^5 є такими, ж визначено для формули I. Будь-які варіанти

здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення для формули VII.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VII, де f дорівнює 0.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VII, заміщених одним

замісником R^5 , наприклад, в орто-, мета- або пара-положенні.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VII, заміщених одним

замісником R^5 у пара-положенні.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VII, заміщених двома

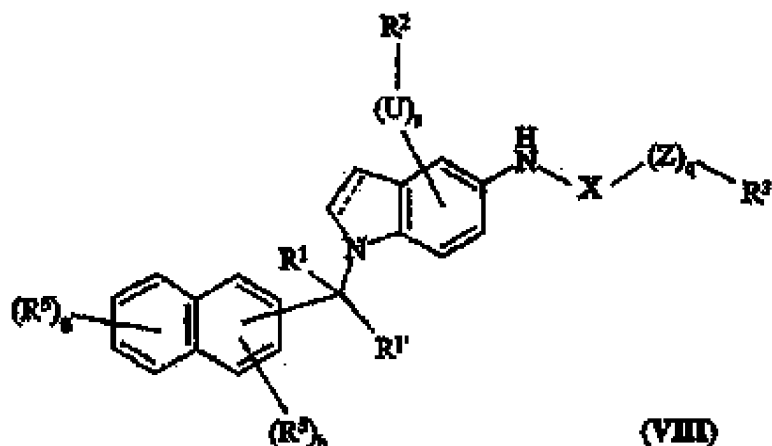
незалежно вибраними замісниками R^5 , наприклад, в орто- і пара-положенні, в мета- і пара-положенні та в

орто- і мета-положенні.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VII, заміщених трьома

незалежно вибраними замісниками R^5 .

Інший аспект винаходу відноситься до сполук загальної формули VIII або їхніх солей



де пунктирна лінія, g, h, q, s, U, X, Z, R^1 , $R^{1'}$, R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено для формули I. Будь-які

варіанти здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення для формули VIII.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, де атом азоту

приєднаний в положенні 1 нафтильної групи через метиленову групу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, де атом азоту

приєднаний в положенні 2 нафтильної групи через метиленову групу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, де g дорівнює 0, 1,

2 або 3, в типовому випадку 0, 1 або 2.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, де h дорівнює 0, 1,

або 2, в типовому випадку 0 або 1.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, де g + h дорівнює

0, 1, 2 або 3.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, де як g, так h

дорівнюють 0.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, заміщених одним

замісником R^5 .

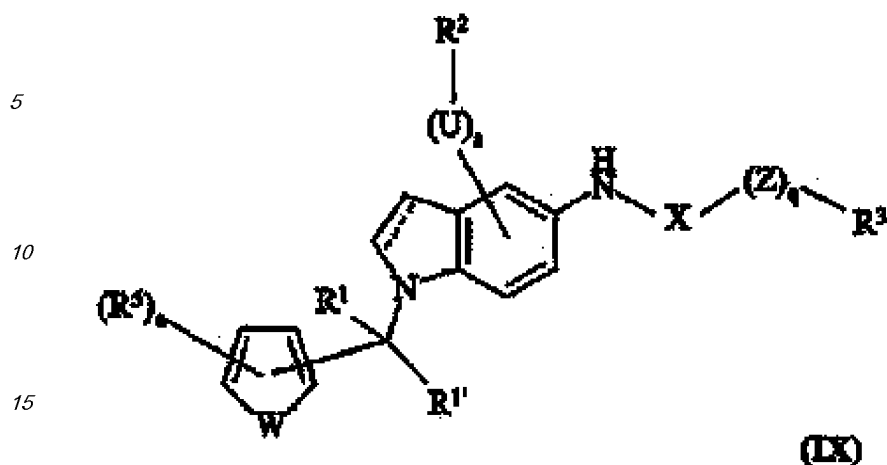
Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, заміщених двома

незалежно вибраними замісниками R^5 .

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули VIII, заміщених трьома

незалежно вибраними замісниками R^5 .

Ще один аспект винаходу відноситься до сполук загальної формули IX або їхніх солей



де пунктирна лінія, $a, q, s, U, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^3$ і R^5 є такими, як визначено для формули I. Будь-які з варіантів здійснення, що відносяться до формули I, є також варіантами здійснення для формули IX.

У варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, де атом азоту приєднаний в положенні 2 гетероароматичної групи через метиленову групу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, де атом азоту приєднаний в положенні 3 гетероароматичної групи через метиленову групу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, де W являє собою атом ксйю.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, де W являє собою атом сірки.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, де a дорівнює 0, 1 або 2.

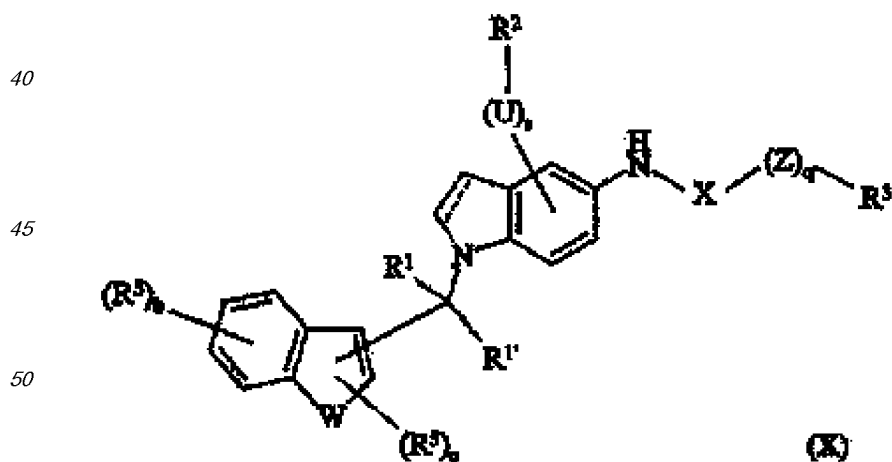
У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, де a дорівнює 0.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, заміщених одним замісником R⁵, наприклад у положенні 5.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, заміщених двома незалежно вибраними замісниками R⁵

У варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули IX, де атом азоту приєднаний в положенні 2 через метиленову групу і де замісник R^5 приєднаний в положенні 5 гетероароматичної групи.

Ще один аспект винаходу відноситься до сполук загальної формули X або їхніх солей



де пунктирна лінія, $b, c, q, s, U, X, Z, R^1, R^1', R^2, R^3$ і R^5 є такими, як визначено для формули І. Будь-які з варіантів здійснення, що відносяться до формули І, є також варіантами здійснення для формули Х.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де атом азоту приєднаний в положенні 2 гетероароматичної групи через метиленову групу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де атом азоту приєднаний в положенні 3 гетероароматичної групи через метиленову групу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де W являє собою атом кисню.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де W являє собою атом сірки.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де b дорівнює 0, 1, 2 або 3, в типовому випадку 0, 1 або 2.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де s дорівнює 0 або 1,

в типовому випадку 0.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де $b + c$ дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де як b , так і c дорівнюють 0.

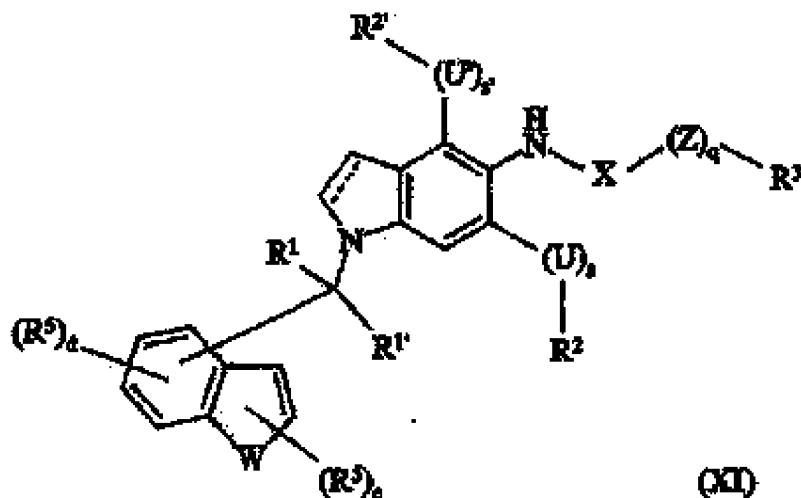
Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, де $b + c$ дорівнює 1. У одному його аспекті b дорівнює 1 і c дорівнює 0. У іншому його аспекті b дорівнює 0 і c дорівнює 1.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, заміщених одним замісником R^5 .

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, заміщених двома незалежно вибраними замісниками R^5 .

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули X, заміщених трьома незалежно вибраними замісниками R^5 .

Ще один аспект винаходу відноситься до сполук загальної формули XI або їхніх солей



де пунктирна лінія, d , e , q , s , U , X , Z , R^1 , R^1' , R^2 , R^3 і R^5 є такими, як визначено для формули I. Будь-які варіанти здійснення, що стосуються формули I, є також варіантами здійснення для формули XI.

У варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де атом азоту приєднаний в положенні 4 гетероароматичної групи через метиленову групу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де атом азоту приєднаний в положенні 5 гетероароматичної групи через метиленову групу.

У варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де атом азоту приєднаний в положенні 6 гетероароматичної групи через метиленову групу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де атом азоту приєднаний в положенні 7 гетероароматичної групи через метиленову групу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де W являє собою атом кисню.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де W являє собою атом сірки.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де d дорівнює 0, 1 або 2, в типовому випадку 0 або 1.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де e дорівнює 0, 1 або 2.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де $d + e$ дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4.

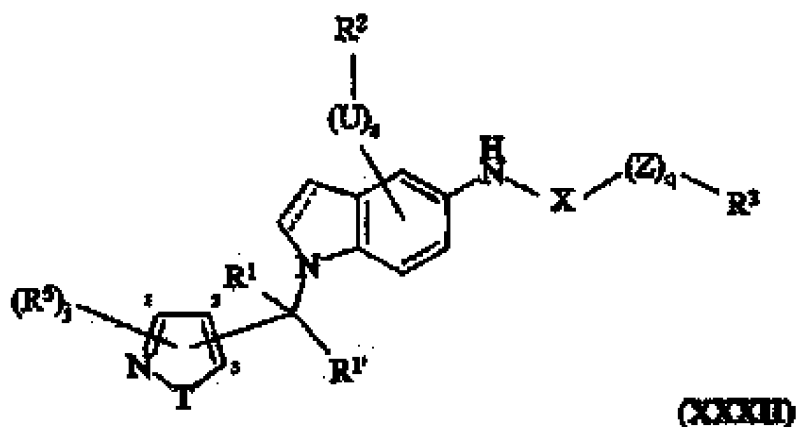
Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, де як d , так і e дорівнюють 0.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, заміщених одним замісником R^5 .

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, заміщених двома незалежно вибраними замісниками R^5 .

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XI, заміщених трьома незалежно вибраними замісниками R^5 .

Ще один аспект винаходу відноситься до сполук загальної формули XXXII або їхніх солей



де пунктирна лінія, j, q, s, T, U, X, Z, R¹, R¹', R², R³ і R⁵ є такими, як визначено для формули I. Будь-які з варіантів здійснення, що відносяться до формули I, є також варіантами здійснення для формули XXXII.

У варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де атом азоту приєднаний до положення, позначеного "1" гетероароматичної групи, через метиленову групу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де атом азоту приєднаний до положення, позначеного "2" гетероароматичної групи, через метиленову групу.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де атом азоту приєднаний до положення, позначеного "3" гетероароматичної групи, через метиленову групу.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де T являє собою атом кисню.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де T являє собою атом азоту.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де T являє собою NH.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де j дорівнює 0, 1, 2 або 3.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, де j дорівнює 0.

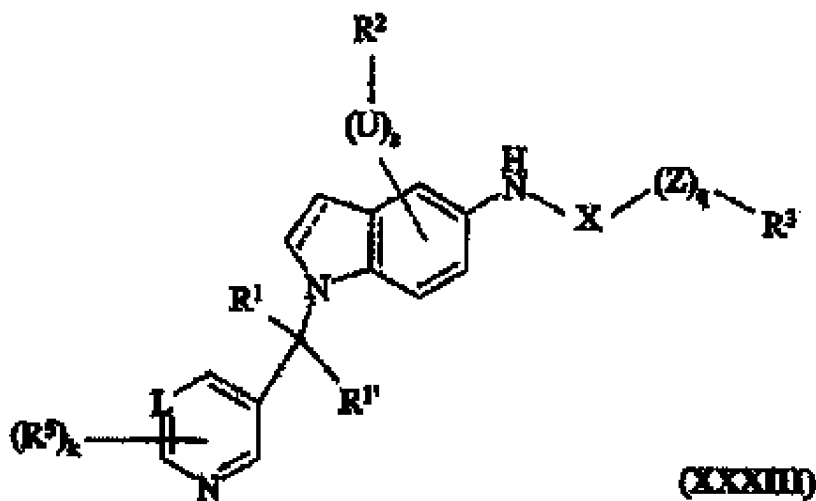
Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, заміщених принаймні одним замісником R⁵. У одному його аспекті, сполука загальної формули XXXII заміщена в положенні, позначеному "1". У іншому його аспекті, сполука загальної формули XXXII заміщена в положенні, позначеному "2". Ще в одному його аспекті, сполука загальної формули XXXII заміщена в положенні, позначеному "3". Ще в одному його аспекті, T являє собою атом азоту, де сполука загальної формули XXXII заміщена.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, заміщених двома незалежно вибраними замісниками R⁵.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, заміщених двома або трьома незалежно вибраними замісниками R⁵.

Ще в одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXII, заміщених трьома незалежно вибраними замісниками R⁵.

Один аспект винаходу відноситься до сполук загальної формули XXXIII і їхніх солей



де пунктирна лінія, k, q, s, L, U, X, Z, R¹, R¹', R², R³ і R⁵ є такими, як визначено для формули I. Будь-які з варіантів здійснення, що відносяться до формули I, є також варіантами здійснення для формули XXXIII.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXIII, де k дорівнює 0.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXIII, заміщених одним замісником R⁵, наприклад у орто-, мета- або пара-положенні до атома азоту.

У переважному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXIII, заміщених одним замісником R⁵ у пара-положенні до атома азоту.

У одному варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXIII, заміщених двома незалежно вибраними замісниками R⁵, наприклад у орто-положенні і пара-положенні до атома азоту, або мета-положенні і пара-положенні до атома азоту, або в орто-положенні і мета-положенні до атома азоту.

У іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук загальної формули XXXIII, заміщених трьома незалежно вибраними замісниками R⁵.

У одному варіанті здійснення, переважними є сполуки з наступного переліку та їхні солі:

N-[4-Хлор-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[4-Хлор-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
Пропіловий естер [1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти,
N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід,
4-Фтор-N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бензамід,
N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід,
N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
3-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-1,1-діізопропілсечовина,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід морфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амідпіролідін-1-карбонової кислоти,
2-Бензилоксиетилловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти,
3-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-1-метил-1-пропілсечовина,
Трет-Бутиловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід бутан-1-сульфонової кислоти,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-4-фторбензамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-феноксиацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід циклопентан карбонової кислоти,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ізонікотинамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-4-диметиламінобензамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-6-трифторметилнікотинамід,
1-трет-Бутил-3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]сечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-етилсечовина,
1-Бензил-3-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]сечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-фенетилсечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-тіофен-2-ілсечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-тіофен-3-ілсечовина,
2,2-Диметил-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]пропіонамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
2-(4-Фторфеніл)-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід,
N-[6-Аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
N-[6-Аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід або
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

У іншому варіанті здійснення, переважними є сполуки з наступного переліку і їхні солі:

N-[4-Хлор-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[4-Хлор-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
Пропіловий естер [1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти,
N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід,
4-Фтор-N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бензамід,
N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід,
N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
3-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-1,1-діізопропілсечовина,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амідморфолін-4-карбонової кислоти,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амідпіролідін-1-карбонової кислоти,

2-Бензилоксиетилловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]карбамінової кислоти,
3-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-1-метил-1-пропілсечовина,
Трет-Бутиловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]карбамінової кислоти,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]амід бутан-1-сульфонової кислоти,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-4-фторбензамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-феноксиацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]амід циклопентанкарбонової кислоти,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ізонікотинамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-4-диметиламінобензамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-6-трифторметилнікотинамід,
1-трет-Бутил-3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]сечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3-етилсечовина,
1-Бензил-3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]сечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3-фенетилсечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3-тіофен-2-ілсечовина,
1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3-тіофен-3-ілсечовина,
Пропіловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]карбамінової кислоти,
2,2-Диметил-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]пропіонамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
2-(4-Фторфеніл)-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[6-Аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
N-[6-Аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід,
N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[6-Аміно-1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[6-Аміно-1-(3-фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[6-Бром-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[6-Бром-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(4-Хлорбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
N-[1-(4-Ізопропілбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(3-Фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(6-Хлорбензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(3,5-Диметил-1-феніл-1Н-піразол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(2-Хлор-5-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(5-(4-Хлорфенокси-1,3-диметил-1Н-піразол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-3,3-диметилбутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(6-п-толілоксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
N-[1-(6-(4-Хлорфенілсульфаніл)піридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-(6-(4-Ціанофенокси)піридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(3-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
N-[1-(6-фтор-4Н-бензо[1,3]діоксин-8-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(3-метил-5-фенілізоксазол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
N-(1-Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
N-[1-[1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1Н-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(5-метилтіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
3,3-Диметил-N-[1-(4-пірол-1-ілбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]бутирамід,
N-[1-(4-Хлорбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід,
2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(4-ізопропілбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід,
2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(3-фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід,

N-[1-(6-Хлорбензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
 N-[1-(3,5-Диметил-1-феніл-1Н-піразол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
 N-[1-(2-Хлор-5-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
 N-[1-[5-(4-Хлорфенокси)-1,

3-диметил-1Н-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
 N-[1-[6-(4-Ціанофенокси)піридин-3-ілметил]-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(3-метилбензо[*b*]тіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід,
 N-[1-(6-Фтор-4Н-бензо[1,3]діоксин-8-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід,
 N-(1-Бензо[*b*]тіофен-2-ілметил-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід,
 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-[1-(4-фторфеніл)-5-метил-1Н-піразол-4-іл]метил]-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід,
 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(5-метилтіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід і
 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(4-пірол-1-ілбензил)-2,3-дигідро-1Н-індол-5-іл]ацетамід.

Відповідно до одного варіанта здійснення, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає один або більше фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів і сполуку формули I, де пунктирна лінія, s, q, U, X, Z, Y, R¹, R^{1'}, R² і R³ є такими, як визначено вище, відповідно будь-які з пунктирної лінії, a, b, c, d, e, f, g, h, j, k, s, q, L, T, U, X, Z, Y, W, R¹, R^{1'}, R², R³, R⁵, R⁶, R^{6'}, R⁷, R^{7'}, R⁸, R⁹, R^{9'}, R¹⁰, R^{10'}, R¹¹, R¹² і R^{12'} є такими, як визначено для формули I, або її солі. Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть, таким чином, включати одну або більше сполук формули I або їхні солі, наприклад, одну сполуку формули I або її сіль; або дві сполуки формули I або їхні солі; або три сполуки формули I або їхні солі.

Винахід, таким чином, забезпечує фармацевтичною композицією для перорального або парентерального введення, при цьому вказана фармацевтична композиція містить принаймні одну сполуку формули I або її сіль в терапевтично ефективній кількості разом з одним або більше фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами.

У одному варіанті здійснення сполуки за винаходом можна вводити як тільки одну терапевтично ефективну сполуку.

У іншому варіанті здійснення сполуки за винаходом можна вводити як частину комбінованої терапії, тобто сполуки за винаходом можна вводити в комбінації з іншими терапевтично ефективними сполуками, що мають, наприклад, антиконвульсивні властивості. Ефекти таких інших сполук, що мають антиконвульсивні властивості, можуть включати, але не обмежуватися тільки ними, активність у відношенні:

- іонних каналів, таких як натрієвий, калієвий або кальцієвий канали;
- збудливих амінокислотних систем, наприклад, блокадою або модуляцією NMDA-рецепторів;
- інгібіторних систем нейромедіаторів, наприклад, при посиленні вивільнення ГАМК або блокаді поглинання

ГАМК або

- ефектів стабілізації мембрани.

Антиконвульсивні препарати, що є в даний час, включають, але не обмежуються тільки ними, тіАгабін, карбамазепін, вальпроат натрію, ламотригін, габапентин, прегабалін, етосуксимід, леветирацетам, фенітоїн, топірамат, зонісамід, а також члени класів бензодіазепінів і барбітуратів.

У іншому аспекті, як було виявлено, сполуки даного винаходу впливають на калієві канали сімейства KCNQ, зокрема, на субодиночку KCNQ2.

У одному варіанті здійснення, даний винахід стосується застосування однієї або більше сполук згідно з винаходом в способі лікування. Розлад або стан, який потребує профілактики, лікування або пригнічення, є чутливим до іонного потоку в калієвих каналах, таких як іонні калієві канали сімейства KCNQ. Такий розлад або стан, є, переважно, розладом або станом центральної нервової системи.

Сполуки даного винаходу вважаються корисними для збільшення іонного потоку у потенціалозалежному калієвому каналі у ссавця, наприклад, людини.

Сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення розладу або стану, чутливого до збільшеного іонного потоку в калієвих каналах, наприклад, в калієвих іонних каналах сімейства KCNQ. Такий розлад або стан є переважно розладом або станом центральної нервової системи.

Сполуки даного винаходу, таким чином, вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення розладів або станів, таких як судомні напади, розладів, пов'язаних з невропатичним болем і мігренню, тривожних розладів, і нейродегенеративних розладів.

Відповідно, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення розладів або станів, таких як конвульсії, епілепсія, тривожні розлади, невропатичний біль і нейродегенеративні розлади.

Відповідно до певного варіанта здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення судомних нападів, таких як конвульсії, епілепсія і епілептичний статус.

У одному варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення конвульсій.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення епілепсії, епілептичних синдромів і епілептичних нападів.

Ще в одному варіанті здійснення сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення тривожних розладів, таких як тривога та стани і розлади, пов'язані з панічною атакою, агорафобією, панічним розладом з агорафобією, панічним розладом без агорафобії, агорафобією без історії панічного розладу, специфічною фобією, соціальною фобією та іншими специфічними фобіями,

обсесивно-компульсивний розлад, посттравматичний стресовий розлад, гострий стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, тривожний розлад, пов'язаний із загальним станом здоров'я, тривожний розлад, викликаний речовинами, тривожний розлад, пов'язаний зі страхом розлуки, розлади адаптації, страх діяльності, іпохондричні розлади і тривожний розлад, якщо інакше не визначено.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення тривожних розладів, таких як тривога, генералізований тривожний розлад, панічна тривога, обсесивно-компульсивний розлад, соціальна фобія, страх діяльності, посттравматичний стресовий розлад, гострий стресовий розлад, розлади адаптації, іпохондричні розлади, тривожний розлад, пов'язаний зі страхом розлуки, агорафобія, специфічні фобії, тривожний розлад, пов'язаний із загальним станом здоров'я, і тривожний розлад, викликаний речовинами.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення невротичного болю і мігрені, наприклад, алодинії, гіпералгічного болю, фантомного болю, невротичного болю, пов'язаного з діабетичною невротією, і невротичного болю, пов'язаного з мігренню.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера; хорея Гентінгтона; розсіяний склероз; бічний аміотрофічний склероз; хвороба Крейтцфельда-Якоба; хвороба Паркінсона; енцефалопатії, що індукуються СНІДом або інфікуванням вірусом коров'я краснухи, герпесвірусом, бореліями і невідомими патогенами; нейродегенерації, викликаних травмою; станів нейрональної гіперчутливості, таких як ті, що виникають при синдромі медикаментозного скасування або при інтоксикації, та нейродегенеративних захворювань периферичної нервової системи, таких як поліневротії і поліневрити.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення нейродегенеративних розладів, таких як хвороба Альцгеймера; хорея Гентінгтона; розсіяний склероз; бічний аміотрофічний склероз; хвороба Крейтцфельда-Якоба; хвороба Паркінсона; енцефалопатії, що індукуються СНІДом або інфікуванням вірусом коров'я краснухи, герпесвірусом, бореліями і невідомими патогенами; та нейродегенерації, викликаних травмою.

У іншому варіанті здійснення, сполуки даного винаходу вважаються корисними для профілактики, лікування або пригнічення станів нейрональної гіперчутливості, таких як ті, що виникають при синдромі медикаментозного скасування або при інтоксикації.

Даним винаходом пропонуються сполуки, що демонструють ефект в одному або більше з наступних тестів:

- "відносний потік через канал KCNQ2", який є показником активності сполуки відносно каналу-мішені;
- "максимальний електрошок", який є показником судомних нападів, індукованих неспецифічною стимуляцією ЦНС електричними засобами;
- "індуковані пілокарпіном судомні напади", індуковані пілокарпіном судомні напади часто важко лікувати бАгатьма наявними протисудомними препаратами і, таким чином, вони є моделлю "стійких до препаратів судомних нападів";
- "пороговий тест електрично індукованого судомного нападу" та "пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу".

На даних моделях визначають поріг, при якому ініціюються судомні напади, таким чином, на даних моделях визначають, наскільки сполуки можуть відстрочити початок судом;

- "стимуляція мигдалини", який використовується як показник прогресування захворювання, оскільки у здорових тварин судоми на даній моделі стають більш суворими при додатковій стимуляції тварин.

Згідно з одним конкретним аспектом винаходу, сполуки є активними у відношенні KCNQ2 із значенням EC₅₀ менше 1500нМ, наприклад менше 1000нМ, за даними тесту "відносний потік через канал KCNQ2", який описаний нижче.

Згідно з одним конкретним аспектом винаходу, сполуки є активними у відношенні KCNQ2 із значенням EC₅₀ менше 2000нМ, наприклад менше 1500нМ, за даними тесту "відносний потік через канал KCNQ2", який описаний нижче.

Згідно з іншим конкретним аспектом винаходу, сполуки є активними у відношенні KCNQ2 із значенням EC₅₀ менше 200нМ, наприклад менше 150нМ, за даними тесту "відносний потік через канал KCNQ2", який описаний нижче.

Згідно з іншим конкретним аспектом винаходу, сполуки мають значення ED₅₀ менше 15мг/кг за тестом "максимальний електрошок", який описаний нижче.

Згідно з ще іншим конкретним аспектом винаходу, сполуки мають значення ED₅₀ менше 5мг/кг за тестом "максимальний електрошок", який описаний нижче.

Згідно з одним конкретним аспектом винаходу, сполуки мають значення ED₅₀ менше 5мг/кг за "пороговим тестом електрично індукованого судомного нападу" та "пороговим тестом хімічно індукованого судомного нападу", які описані нижче.

Деякі сполуки мають незначні або клінічно малозначимі побічні ефекти. Таким чином, деякі сполуки протестовані на моделях стосовно небажаної седативної, гіпотермічної і атаксичної дії цих сполук.

Деякі сполуки мають високий терапевтичний індекс між протисудомною дією і побічними ефектами, такими як порушення рухової активності або атаксичні ефекти, що визначають постановкою "тесту на стрижні, що обертається". Це означає, що сполуки, як і слід було чекати, добре будуть переноситися пацієнтами, що дозволить використовувати високі дози до прояву побічних ефектів. При цьому сприйняття лікування буде

гарним, і введення високих доз дозволить зробити лікування ефективнішим у пацієнтів з побічними ефектами від інших препаратів.

Визначення

Термін "гетероатом" відноситься до атомів азоту, кисню або сірки.

Галоген означає фтор, хлор, бром або йод.

Вирази "C₁₋₆-алк(ен/ін)іл" і "C₁₋₆-алк(ан/ен/ін)іл" означають групу C₁₋₆-алкіл, C₂₋₆-алкеніл або C₂₋₆-алкініл.

Термін "C₁₋₆-алкіл" відноситься до розгалуженого або нерозгалуженого алкілу, що містить 1-6 атомів вуглецю включно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, 1-пропіл, 2-пропіл, 1-бутил, 2-бутил, 2-метил-2-пропіл і 2-метил-1-пропіл. Аналогічно "C₂₋₆-алкеніл" і "C₂₋₆-алкініл" відповідно означають такі групи, які містять 2-6 атомів вуглецю, що включають один подвійний зв'язок і один потрійний зв'язок, відповідно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етеніл, пропеніл, бутеніл, етиніл, попініл і бутиніл.

Вираз "C₁₋₃-алк(ен/ін)іл" означає групу C₁₋₃-алкіл, C₂₋₃-алкеніл або C₂₋₃-алкініл.

Термін "C₁₋₃-алкіл" відноситься до розгалуженого або нерозгалуженого алкілу, що має від одного до трьох атомів вуглецю включно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, метил, етил, 1-пропіл і 2-пропіл. Аналогічно "C₂₋₃-алкеніл" і "C₂₋₃-алкініл" відповідно означають такі групи, які містять від 2 до 3 атомів вуглецю, що включають один подвійний зв'язок і один потрійний зв'язок, відповідно, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл, 3-пропеніл, етиніл, 1-пропініл і 3-пропініл.

Вирази "C₃₋₈-циклоалк(ен)іл" і "C₃₋₈-циклоалк(ан/ен)іл" означають C₃₋₈-циклоалкіл-або циклоалкенільну групу.

Термін "C₃₋₈-циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до восьми C-атомів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо. Термін "C₃₋₈-циклоалкеніл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до восьми C-атомів і що містить один подвійний зв'язок.

Вирази "C₃₋₆-циклоалк(ен)іл" і "C₃₋₆-циклоалк(ан/ен)іл" означають C₃₋₆-циклоалкіл-або циклоалкенільну групу.

Термін "C₃₋₆-циклоалкіл" означає моноциклічний або біциклічний карбоцикл, що має від трьох до шести C-атомів, включаючи, але не обмежуючись тільки ними, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил тощо.

Термін "гетероциклоалк(ен)іл" означає моноциклічну або біциклічну кільцеву систему, в якій кільце утворене 4-8 атомами, вибраними з 2-7 атомів вуглецю і 1 або 2 гетероатомів, вибраних з N, S або O.

Коли два замісники разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми, тоді моноциклічна кільцева система утворена 3-8 атомами, вибраними з 1-8 атомів вуглецю і 0-2 гетероатомів, вибраних з N, S або O. Прикладами таких кільцевих систем є циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил.

Термін "галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, заміщений одним або більше атомами галогену, включаючи, але не обмежуючись тільки ним, трифторметил. Так само, "галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл" означає C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, заміщений одним або більше атомами галогену, а "галоген-гетероциклоалк(ен)іл" означає гетероциклоалк(ен)іл, заміщений одним або більше атомами галогену.

Термін "NR^{12R}1²-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, заміщений NR^{12R}1². Термін "NR^{12R}1²-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл" означає C₃₋₈-циклоалк(ен)іл, заміщений NR^{12R}1². Термін "NR^{12R}1²-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл" означає C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, заміщений NR^{12R}1². Коли будь-який з NR^{12R}1²-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR^{12R}1²-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і NR^{12R}1²-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу є необов'язково заміщеним, тоді будь-який з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу необов'язково заміщений одним або декількома замісниками, що незалежно є C₁₋₆-алк(ен/ін)ілом, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілом, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілом або Ag.

Використовуваний тут термін "ацил" відноситься до групи формули, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбонілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілкарбонілу, Ag-карбонілу, Ag-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілкарбонілу або C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)іл-карбонілу, де C₁₋₆-алк(ен/ін)іл, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл і Ag є такими, як визначено вище.

Коли два замісники разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, тоді моноциклічна система утворена 4-8 атомами, вибраними з атома азоту, 1-7 атомів вуглецю і 0-3 додаткових гетероатомів, вибраних з N, S або O. Прикладами таких кільцевих систем є азетидин, бета-лактам, піролідін, піперидин, піперазин, морфолін, пірол, оксазолідін, тiazолідін, імідазолідін, азетидин, бета-лактам, тетразол і піразол.

Коли два суміжні замісники разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми, тоді циклічна система утворюється 4-8 атомами, вибраними з 3-8 атомів вуглецю і 0-2 гетероатомів, вибраних з N, S або O. Такі два суміжні замісники можуть разом утворювати -(CH₂)_n''-CH₂-, -CH=CH-(CH₂)_m''-, -CH₂-CH=CH-(CH₂)_p''-, -CH=CH-CH=CH-, -(CH₂)_n''-O-, -O-(CH₂)_m''-O-, -CH₂-O-(CH₂)_p''-O-, -CH₂-O-CH₂-O-CH₂-, -(CH₂)_n''-S-, -S-(CH₂)_m''-S-, -CH₂-S-(CH₂)_p''-S-, -CH₂-S-CH₂-S-CH₂-, -(CH₂)_n''-NH-, -NH-(CH₂)_m''-NH-, -CH₂-NH-(CH₂)_p''-NH-, -CH=CH-NH-, -O-(CH₂)_m''-NH-, -CH₂-O-(CH₂)_p''-NH- або -O-(CH₂)_p''-NH-CH₂-, -S-(CH₂)_m''-NH-, -N=CH-NH-, -N=CH-O- або -N=CH-S-, де m" дорівнює 1, 2 або 3, n" дорівнює 2, 3 або 4 і p" дорівнює 1 або 2.

Термін "Ag" відноситься до необов'язково заміщених ароматичних систем з 5-10 атомами вуглецю, де 0, 1, 2, 3 або 4 атоми вуглецю можуть бути замінені гетероатомами, незалежно вибраними з N, S або O. Прикладами таких Ag груп є необов'язково заміщений феніл, необов'язково заміщений нафтил, необов'язково заміщений піридин, необов'язково заміщений пірол, необов'язково заміщений піримідин, необов'язково заміщений хінолін,

необов'язково заміщений індол, необов'язково заміщений тіофен, необов'язково заміщений фуран, необов'язково заміщений тіазол і необов'язково заміщений оксазол. Аг може бути заміщений одним або декількома замісниками, які незалежно являють собою гідрокси, галоген, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{3-8} -алк(ен/ін)ілокси, ацил, нітро або ціано, $-CO-NH-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл, $-CO-N(C_{1-6}-алк(ен/ін)іл)_2$, $-NH_2$, $-NH-C_{1-6}-алк(ен/ін)іл$, $-N(C_{1-6}-алк(ен/ін)іл)_2$, $-S-C_{1-6}-алк(ен/ін)іл$, $-SO_2-C_{1-6}-алк(ен/ін)іл$, $-SO_2N(C_{1-6}-алк(ен/ін)іл)_2$ та $-SO_2NH-C_{1-6}-алк(ен/ін)іл$; або два суміжні замісники можуть разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворювати 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми та яке може бути насиченим або ненасиченим.

Терміни C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)іл, Аг, Аг- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, Аг- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, Аг-гетероциклоалк(ен)іл, Аг- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, Аг- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, Аг- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси, C_{2-6} -алкенілокси, C_{2-6} -алкінілокси, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-гетероциклоалк(ен)іл, Аг-окси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, Аг- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілкарбоніл, C_{3-8} -алк(ен/ін)ілкарбоніл, Аг-карбоніл, Аг- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілкарбоніл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілкарбоніл, $-CO-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл, $-S-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл, $-SO_2-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл і $-SO_2O-C_{1-6}$ -алк(ен/ін)іл, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, ацил, ацил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, ацил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, ацил-гетероциклоалк(ен)іл, ацил- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, ацил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, ацил- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)іл, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, гідрокси-гетероциклоалк(ен)іл, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, гідрокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)іл, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, галоген-гетероциклоалк(ен)іл, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)іл, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-Аг, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл-Аг, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-Аг, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл-Аг, галоген-гетероциклоалк(ен)іл-Аг, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, ціано-гетероциклоалк(ен)іл, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл-гетероциклоалк(ен)іл тощо означають такі групи, де C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, C_{2-6} -алкеніл, C_{2-6} -алкініл, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, гетероциклоалк(ен)іл, Аг, ціано, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл, галоген-гетероциклоалк(ен)іл і ацил є такими, як визначено вище.

Солі даного винаходу є переважно фармацевтично прийнятними солями. Такі солі включають фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, фармацевтично прийнятні солі металів, амонієві солі і солі алкілованого амонію.

Фармацевтично прийнятними солями даного винаходу є переважно кислотно-адитивні солі.

Кислотно-адитивні солі цього винаходу переважно є фармацевтично прийнятними солями сполук за винаходом, утвореними нетоксичними кислотами. Кислотно-адитивні солі включають як солі неорганічних кислот, так і органічних кислот. Репрезентативні приклади відповідних неорганічних кислот включають хлористоводневу, бромистоводневу, йодистоводневу, сірчану, сульфанілову, сульфамову, фосфорну і азотну кислоти і тому подібні. Репрезентативні приклади відповідних органічних кислот включають мурашину, оцтову, трихлороцтову, трифтороцтову, пропіонову, бензойну, коричну, лимонну, фумарову, гліколеву, молочну, малеїнову, яблучну, малонову, мигдалеву, шавлеву, пікринову, піровиноградну, саліцилову, бурштинову, етансульфонову, винну, аскорбінову, памову, глюконову, цитраконову, аспаргінову, стеаринову, пальмітинову, EDTA, гліколеву, п-амінобензойну, глютамінову, біс-метиленсаліцилову, метансульфонову, етандисульфонову, ітаконову, бензолсульфонову, п-толуолсульфонову кислоти, теофілін-оцтові кислоти, а також 8-галогентеофіліни, наприклад, 8-бромтеофілін і тому подібні. Додаткові приклади фармацевтично прийнятних неорганічних або органічних кислотно-адитивних солей включають фармацевтично прийнятні солі, перелічені в [J. Pharm. Sci. 1977, 66, 2], яку включено в даний опис шляхом посилання.

Приклади солей металів включають солі літію, натрію, калію, магнію тощо.

Приклади солей амонію та солей алкілованого амонію включають солі амонію, солі метил-, диметил-, триметил-, етил-, гідроксиетил-, діетил-, н-бутил-, втор-бутил-, трет-бутил-, тетраметиламонію і тому подібні.

Також призначеними як фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі є гідрати, які здатні утворити ці сполуки.

Сполуки цього винаходу можуть мати один або декілька асиметричних центрів і передбачається, що будь-які оптичні ізомери, як розділені, чисті або частково очищені оптичні ізомери або їх рацемічні суміші, включені в обсяг даного винаходу.

Крім того, коли в молекулі присутній подвійний зв'язок або повністю або частково насичена кільцева система, можуть бути утворені геометричні ізомери. Передбачається, що будь-які геометричні ізомери у вигляді розділених, чистих або частково очищених геометричних ізомерів або їх сумішей включені в обсяг винаходу. Аналогічно, молекули, що мають зв'язок з обмеженим обертанням, можуть утворювати геометричні ізомери.

Вони також призначені до включення в обсяг цього винаходу.

Крім того, деякі сполуки за цим винаходом можуть знаходитися в різних таутомерних формах, і мається на

увазі, що будь-які таутомерні форми, які здатні утворити сполуки, включені в обсяг цього винаходу.

Сполуки за даним винаходом можуть знаходитися в несольватованих, а також в сольватованих формах з розчинниками, такими як вода, етанол і тому подібне. Як правило, сольватовані форми розглядаються як рівноцінні з несольватованими формами для цілей цього винаходу. Рацемічні форми можна розділити на оптичні антиподи за відомими способами, наприклад, розділенням їхніх діастереоізомерних солей за допомогою оптично активної кислоти і виділенням оптично активного аміну обробкою основою. Інший метод розділення рацематів на оптичні антиподи заснований на хроматографії на оптично активній матриці. Рацемічні сполуки за цим винаходом можна також розділити на їхні оптичні антиподи, наприклад, фракційною кристалізацією d- або 1-солей (тарtratів, манделатів або камфорсульфонатів). Сполуки цього винаходу можуть бути також розділені утворенням діастереомерних похідних.

Можуть бути використані додаткові способи розділення оптичних ізомерів, відомі фахівцям в даній галузі. Такі способи включають ті, що описані у [J. Jaques, A. Collet і S. Wilen в "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, New York (1981)].

Оптично активні сполуки можуть бути також одержані з оптично активних початкових матеріалів.

Даний винахід також охоплює проліки цих сполук, які при введенні зазнають хімічне перетворення в процесах метаболізму до того, як стануть фармакологічно активними речовинами. В основному, такими проліками можуть бути функціональні похідні сполук загальної формули I, VII, VIII, IX, X, XI, XXXII або XXXIII, які здатні легко перетворитися in vivo в необхідну сполуку формули I, VII, VIII, IX, X, XI, XXXII або XXXIII. Звичайні методи для відбору і приготування відповідних похідних проліків описані, наприклад, в ["Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985].

Винахід включає також активні метаболіти цих сполук.

Всякий раз при згадці у зв'язку із сполуками формули I, VII, VIII, IX, X, XI, XXXII або XXXIII, терміни "епілепсія" і "епілепсії" включають епілепсії, епілептичні синдроми і епілептичні напади, які вказані в [International League Against Epilepsy: Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (Міжнародна ліга проти епілепсії: Проект уточненої клінічної і електроенцефалографічної класифікації епілептичних нападів. Комісія з класифікації і термінології Міжнародної ліги проти епілепсії), Epilepsia 1981, 22: 489-501, і в International League Against Epilepsy: Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (Міжнародна ліга проти епілепсії: Проект уточненої класифікації епілепсій і епілептичних синдромів. Комісія з класифікації і термінології Міжнародної ліги проти епілепсії), Epilepsia 1989 30 (4): 389-399].

Всякий раз при згадці у зв'язку із сполуками формули I, VII, VIII, IX, X, XI, XXXII або XXXIII, термін "тривожні розлади" охоплює стани і захворювання, що пов'язані з панічною атакою, агорафобією, панічним розладом з агорафобією, панічним розладом без агорафобії, агорафобією без історії панічного розладу, специфічною фобією, соціальною фобією, обсесивно-компульсивним розладом, посттравматичним стресовим розладом, гострими стресовими розладами, генералізованим тривожним розладом, тривожним розладом, пов'язаним із загальним станом здоров'я, тривожним розладом, викликаним речовинами, розладом, пов'язаним зі страхом розлуки, розладами адаптації і тривожними розладами, якщо інакше не визначено в [American Psychiatric Association Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4ed 1994: 110-113, 393-444 і 623-627].

Фармацевтичні композиції

Сполуки за цим винаходом в основному застосовуються у вигляді вільної основи або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. Репрезентативні приклади вказані вище.

При бажанні фармацевтична композиція цього винаходу може містити сполуку формули I у комбінації з додатковими фармацевтично активними речовинами, такими як ті, що описані вище.

Сполуки даного винаходу можуть бути введені самі по собі або в комбінації з фармацевтично прийнятними носіями або ексципієнтами, в разовій або в багаторазовій дозі. Фармацевтичні композиції відповідно до даного винаходу можуть бути приготовані з фармацевтично прийнятними носіями або розріджувачами, а також з будь-якими іншими відомими ад'ювантами і ексципієнтами, відповідно до звичайних методик, таких як ті, що описані в [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19 Edition, Gennaro, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1995].

Фармацевтичні композиції можуть бути спеціально складені для введення будь-яким відповідним шляхом, таким як пероральний, ректальний, інтраназальний, інгаляційний, місцевий (включаючи букальний і сублінгвальний), трансдермальний, інтрацистернальний, внутрішньочеревинний, інтравагінальний і парентеральний (включаючи підшкірний, внутрішньом'язовий, інтратекальний, внутрішньовенний і внутрішньошкірний) шляхи, переважним є пероральний шлях введення. Фахівцям зрозуміло, що переважний шлях залежатиме від загального стану і віку суб'єкта, який піддається лікуванню, природи стану, який лікується, і вибраного активного інгредієнта.

Фармацевтичні композиції для перорального введення включають тверді дозовані форми, такі як капсули, пігулки, драже, пілюлі, пастилки, порошки і гранули. У відповідному випадку вони можуть бути виготовлені з покриттями, такими як ентросолюбільне покриття, або вони можуть бути виготовлені так, щоб забезпечити регульоване вивільнення активного інгредієнта, таке як безперервне або пролонговане вивільнення, за способами, добре відомими в даній галузі.

Рідкі дозовані форми для перорального введення включають розчини, емульсії, суспензії, сиропи і еліксири.

Фармацевтичні композиції для парентерального введення включають придатні для ін'єкцій стерильні водні та

неводні розчини, дисперсії, суспензії або емульсії, а також стерильні порошки, які потрібно перетворювати в придатні для ін'єкцій стерильні розчини або дисперсії перед застосуванням. Передбачаються придатні для ін'єкцій препарати типу депо, які входять до обсягу цього винаходу.

Інші відповідні для введення форми включають супозиторії, спреї, мазі, креми, гелі, лікарські форми для інгаляції, шкірні пластири, імплантати тощо.

Фармацевтичні композиції цього винаходу або ті, що виготовлені відповідно до цього винаходу, можуть бути введені будь-яким придатним шляхом, наприклад, перорально у формі пігулок, капсул, порошків, сиропів тощо або парентерально у формі розчинів для ін'єкцій. Для приготування таких композицій, можуть бути використані способи, відомі в даній галузі, і будь-які фармацевтично прийнятні носії, розріджувачі, ексципієнти і інші добавки, звичайно використовувані в даній галузі.

Типова пероральна доза знаходиться в діапазоні від приблизно 0,001 до приблизно 100мг/кг маси тіла на день, переважно від приблизно 0,01 до приблизно 50мг/кг маси тіла на день, і більш переважно від приблизно 0,05 до приблизно 10мг/кг маси тіла на день, та вводиться у вигляді однієї або декількох доз, наприклад 1-3 дози. Точна доза буде залежати від частоти і способу введення, статі, віку, маси і загального стану суб'єкта, що піддається лікуванню, і природи і тяжкості стану, що піддається лікуванню, і будь-яких супутніх захворювань, що піддаються лікуванню, та інших факторів, очевидних для фахівців в даній галузі.

Препарати можуть бути придатним чином представлені в стандартній дозованій лікарській формі за способами, відомими фахівцям в даній галузі. Стандартна дозована лікарська форма для перорального введення один або кілька разів на день, наприклад 1-3 рази на день, може містити від 0,05 до приблизно 1000мг, переважно від приблизно 0,1 до приблизно 500мг і найбільш переважно від приблизно 0,5мг до приблизно 200мг.

Для парентеральних способів введення, таких як внутрішньовенний, інтратекальний, внутрішньом'язовий і аналогічні способи введення, типові дози складають порядку приблизно половини дози, вживаної для перорального введення.

Сполуки даного винаходу звичайно застосовують у вигляді вільної речовини або у вигляді її фармацевтично прийнятної солі. Одним прикладом є основно-адитивна сіль сполуки, що має застосування у вигляді вільної кислоти. Коли сполука винаходу містить вільну кислоту, такі солі можуть бути одержані за звичайним способом обробкою розчину або суспензії вільної кислоти сполуки винаходу з хімічним еквівалентом фармацевтично прийнятної основи. Репрезентативні приклади зазначені вище.

Для парентерального введення можна застосовувати розчини нових сполук цього винаходу в стерильному водному розчині, водному пропіленгліколі, водному вітаміні Е або кунжутній або арахісовій олії. Такі водні розчини повинні бути відповідним чином забуферені, якщо це необхідно, та рідкому розріджувачу спочатку потрібно надати ізотонічності достатньою кількістю сольового розчину або глюкози. Водні розчини є особливо відповідними для внутрішньовенного, внутрішньом'язового, підшкірного і внутрішньочеревинного введення. Вживане стерильне водне середовище є цілком легко доступним для застосування за стандартними способами, відомими фахівцям в даній галузі.

Розчини для ін'єкцій можуть бути одержані розчиненням активного інгредієнта і можливих добавок в частині розчинника для ін'єкції, переважно стерильній воді, доведенням розчину до бажаного об'єму, стерилізацією розчину і наповненням ним відповідних ампул або пляшечок. Може бути додана будь-яка добавка, звичайно використовувана в даній галузі, наприклад, Агенти ізотонічності, консерванти, антиоксиданти тощо.

Відповідні фармацевтичні носії включають інертні тверді розріджувачі або наповнювачі, стерильний водний розчин і різні органічні розчинники.

Прикладами твердих носіїв є лактоза, сульфат кальцію, сахароза, циклодекстрин, тальк, агар, пектин, аравійська камедь, стеаринова кислота і нижчі алкілові етери целюлози, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль, тальк, стеарат магнію, желатин, лактоза, камеді тощо.

Будь-які інші ад'юванти або добавки, звичайно використовувані для таких цілей, наприклад, барвники, ароматизатори, консерванти тощо, можуть бути використані за умови, що вони сумісні з активними інгредієнтами.

Прикладами рідких носіїв є сироп, арахісова олія, оливкова олія, фосфоліпіди, жирні кислоти, аміни жирних кислот, поліоксіетилен і вода. Аналогічно цьому, носій або розріджувач може включати будь-який матеріал для тривалого вивільнення, відомий в даній галузі, такий як гліцерилмоностеарат або гліцерилдистеарат, окремо або в суміші з воском.

Фармацевтичні композиції, утворені поєднанням нових сполук цього винаходу і фармацевтично прийнятних носіїв, потім легко вводять в різні лікарські форми, відповідні описаним шляхам введення. Препарати можуть придатним чином представлені в стандартній дозованій лікарській формі за способами, відомими у галузі фармації.

Фармацевтичні композиції даного винаходу, придатні для перорального введення, можуть бути представлені у вигляді окремих одиниць, наприклад, капсул або пігулок, причому кожна містить визначену наперед кількість активного інгредієнта, та яка може включати один або більше відповідних ексципієнтів. Крім того, придатні для перорального введення препарати можуть бути у формі порошку або гранул, розчину або суспензії у водній або неводній рідині або рідкій емульсії типу олія-в-воді або вода-в-олії.

Якщо твердий носій застосовують для перорального введення, препарат може бути пігулкою, або він може бути поміщеним в тверду желатинову капсулу у формі порошку або гранул, або він може бути у формі коржика або пастилки.

Кількість твердого носія може варіюватися в широких межах, але звичайно вона складає від приблизно 25мг

до приблизно 1г.

Якщо застосовують рідкий носій, препарат може бути у формі сиропу, емульсії, м'якої желатинової капсули або придатної для ін'єкції стерильної рідини, такої як водна або неводна рідка суспензія або розчин.

Якщо потрібно, фармацевтична композиція даного винаходу може включати сполуку формули I, VII, VIII, IX, X або XI в комбінації з додатковими фармакологічно активними речовинами, такими як ті, що описані вище.

Типовими прикладами прописів для лікарської форми даного винаходу є:

1) пігулка, що містить 5,0мг сполуки даного винаходу в розрахунку на вільну основу:

10	сполука формули I, VII, VIII, IX, X або XI	5,0мг
	лактоза	60мг
	кукурудзяний крохмаль	30мг
	гідроксипропілцелюлоза	2,4мг
	мікрокристалічна целюлоза	19,2мг
15	натрієва сіль кроскармелози типу А	2,4мг
	стеарат магнію	0,84мг

2) пігулка, що містить 0,5 мг сполуки даного винаходу в розрахунку на вільну основу:

20	сполука формули I, VII, VIII, IX, X або XI	0,5мг
	лактоза	46,9мг
	кукурудзяний крохмаль	23,5мг
	повідон	1,8мг
	мікрокристалічна целюлоза	14,4мг
25	натрієва сіль кроскармелози типу А	1,8мг
	стеарат магнію	0,63мг

3) сироп, що містить на мілілітр:

30	сполука формули I, VII, VIII, IX, X або XI	25мг
	сорбіт	500мг
	гідроксипропілцелюлоза	15мг
	гліцерин	50мг
	метилпарабен	1мг
35	пропілпарабен	0,1мг
	етанол	0,005мл
	смаковий і ароматичний коригент	0,05мг
	натрієва сіль сахарину	0,5мг
	вода	до 1мл

4) розчин для ін'єкцій, що містить на мілілітр:

40	сполука формули I, VII, VIII, IX, X або XI	0,5мг
	сорбіт	5,1мг
	оцтова кислота	0,05мг
45	натрієва сіль сахарину	0,5мг
	вода	до 1мл

Одержання сполук даного винаходу

Chemical reaction scheme showing the synthesis of indole derivatives:

Starting material: 5-nitroindole (with NO_2 at position 5).

Intermediate XXII: 5-nitroindole (with NO_2 at position 5 and PG^1 at position 3).

Intermediate XXIII: 5-aminoindole (with NH_2 at position 5 and PG^1 at position 3).

Intermediate XXIV: 5-aminoindole (with NH_2 at position 5 and PG^1 at position 3) coupled with an amine $\text{R}^2\text{-(Z)}$ via a linker X .

Intermediate XXV: 5-aminoindole (with NH_2 at position 5 and PG^1 at position 3) coupled with an amine $\text{R}^2\text{-(Z)}$ via a linker X , with a substituent U at position 2.

Intermediate XXVI: 5-aminoindole (with NH_2 at position 5 and PG^1 at position 3) coupled with an amine $\text{R}^2\text{-(Z)}$ via a linker X , with a substituent U at position 2 and a substituent R^1 at position 3.

Final product I: A tricyclic indole derivative (with R^1 at position 3, R^2 at position 5, and U at position 2).

Legend: $s=0$, $\text{R}^2=\text{Cl, Br, I, NO}_2$.

Індоли та індоліни загальних формул XII і XIII, заміщені в положенні 4 або 6 групою $R^2-(U)_S$, є комерційно доступними, описаними в літературі або їх можна приготувати за способами, відомими хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі [R. J. Sundberg "Pyrroles and their Benzo Derivatives: (iii) Synthesis and Applications" in Comprehensive Heterocyclic Chemistry, A. R. Katritzky, C.W. Rees (Editors), Vol. IV, pp 313-376, Pergamon Press, 1984]. Індоли загальної формули XII можуть бути перетворені в індоліни загальної формули XIII за способами, відомими хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі, такими як каталітичне гідрування або відновлення за допомогою $NaBH_3CN$ в підходящих розчинниках, таких як оцтова кислота [S. M.

UA 80190 C2
Bromidge, S. Dabbs, D. T. Davies, D. M. Duckworth, I. T. Fobes et al. J. Med. Chem. 41,1998,1598-1612].
Сполуки загальної формули XII або XHI, де s дорівнює 0 і R² являє собою, зокрема, але не обмежується
переліченим, арил або заміщений гетероарил, як вказано вище, можуть бути одержані з відповідних сполук,
5 де R² являє собою I або Br, за допомогою реакцій сполучання C-C, відомих хімікам, що мають кваліфікацію в
даній галузі, таких як сполучання за Сузукі, сполучання за Стіллі або інші реакції крос-сполучання, що
каталізуються перехідними металами [D. W. Knight "Coupling Reaction Between sp² Carbon Centers" in
Comprehensive Organic Synthesis, v. 3, pp.481-520, Pergamon Press 1991].

Сполуки загальної формули XIV одержують захистом атома азоту індоліну сполук загальної формули XIII
10 відповідною захисною групою (PG¹) [Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Edition, T. W. Greene, P.
G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999], такою як трифторацетильна група, відома хімікам, що мають кваліфікацію
в даній галузі, як TFA-група, взаємодією з реагентом, утворюючим захисну групу, таким як ангідрид
трифтороцтової кислоти, у відповідному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан, при відповідних температурах.

Одержані сполуки загальної формули XIV перетворюють на сполуки загальної формули XV регіоселективним
15 нітруванням в положенні 5 залишку індолу за способами, відовими хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі
[R. Behnisch "Aromatische Nitro-Verbindungen" in Methoden der Organische Chemie/(Houben-Weyl) p.255, V. E16d,
Thieme: 1992], такими як взаємодія з концентрованою азотною кислотою у відповідному розчиннику, такому як
оцтовий ангідрид, оцтова кислота, концентрована сірчана кислота або їх суміші, при відповідних температурах.
Нітросполуки загальної формули XV, де R² являє собою галоген, зокрема фтор, і s дорівнює 0, можуть бути
20 перетворені в сполуки загальної формули XV, де U являє собою O, NR¹¹ або S, а R² є таким, як визначено
вище, реакціями нуклеофільного ароматичного заміщення, відовими хімікам, що мають кваліфікацію в даній
галузі, такими як реакція з підходящими нуклеофілами, утворюючими групу -(U)_s-R², такими як тіофеноли,
алкілсульфіди, спирти, феноли, аміни і аніліни в їх нейтральній або депротонованій формі. Сполуки загальної
25 формули XV, де U є SO₂, можуть бути одержані із сполук загальної формули XV, де U є S, окисненням за
способами, відовими хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі, наприклад, окисненням NaIO₄ у
присутності RuCl₃ як каталізатора або 3-хлорпероксибензойною кислотою.

Нітрогрупа в сполуках загальної формули XV може бути відновлена відповідними відновлювальними
агентами, такими як цинковий або залізний порошок, у присутності кислоти, такої як оцтова кислота або водна
30 хлористоводнева кислота, або газоподібним воднем або форміатом амонію у присутності відповідного
каталізатора гідрювання, такого як паладій на активованому вуглеці, у відповідних розчинниках, таких як
метанол, етанол або тетрагідрофуран, при відповідних температурах або при ультразвуковому опромінюванні з
одержанням анілінів загальної формули XVI. Альтернативно, як відновлювальні агенти можна застосовувати
хлорид олова(II) або дитіоніт натрію в умовах, добре відових хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі.

Сполуки загальної формули XVII одержують із сполук загальної формули XVI взаємодією з відповідними
35 електрофільними реагентами, утворюючими групу R³-(Z)_q-X, такими як алкіл-, арил- або
гетероарилхлорформіати або карбамілхлориди, хлорангідриди кислот, бромангідриди кислот, йодангідриди
кислот, сульфонілхлориди, ізоціанати, ангідриди вугільної кислоти, вугільні кислоти, активовані активуючими
реагентами, такими як карбодііміди, або іншими реагентами, відовими хімікам, що мають кваліфікацію в даній
40 галузі, в підходящих розчинниках, таких як ацетонітрил, тетрагідрофуран, 1,2-дихлоретан або метиленхлорид, при
підходящій температурі, такій як кімнатна температура або температура флегми, без додавання основ або з
додаванням основ, таких як оксид магнію, карбонат калію, гідрид натрію, триалкіламіни, алкоголяти натрію або
калію або піридин, такі реакції добре відові хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі. Потім захисну
групу PG¹ видаляють за способами, відовими хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі [Protective Groups
45 in Organic Synthesis, 3rd Edition, T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Wiley Interscience 1999], одержуючи при цьому
сполуки загальної формули XVIII. Наприклад, коли PG¹ являє собою TFA, тоді її можна видалити гідролізом
водним карбонатом калію у відповідному розчиннику, такому як метанол, при відповідній температурі.

Нарешті, одержані аніліни загальної формули XVIII піддають реакціям відновного алкілювання, відовим
хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі, з альдегідами загальної формули YCHO, де Y є таким, як вказано
50 вище, у присутності відповідного відновлювального агента, такого як NaBH₃CN, в підходящих розчинниках, таких
як метанол, етанол, тетрагідрофуран, ацетонітрил або їх суміші, без додавання або з додаванням каталітичних
кількостей кислоти, такої як оцтова кислота, при підходящих температурах, одержуючи при цьому сполуки
винаходу загальної формули I, де R¹ і R^{1a} являють собою атоми водню. В альтернативному варіанті
55 (Y)(R¹)(R^{1a})C-групу можна ввести реакціями нуклеофільного заміщення з підходящими електрофілами загальної
формули (Y)(R¹)(R^{1a})C-LG, де LG являє собою підхожу групу, яку можна видаляти, таку як йодид, бромід або
сульфонат, в умовах, відових хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі, з одержанням сполук винаходу
загальної формули I.

У альтернативному варіанті сполуки загальної формули XIX є комерційно доступними, описаними в
літературі, або вони можуть бути одержані із сполук загальної формули XV зняттям захисту, як описано вище.
60 Потім їх піддають відновному алкілюванню альдегідами загальної формули YCHO або реакціям нуклеофільного
заміщення з електрофілами загальної формули (Y)(R¹)(R^{1a})C-LG, як описано вище, з одержанням сполук
загальної формули XX. Потім нітрогрупу відновлюють, як описано вище, з утворенням сполук загальної формули
XXI. Нарешті, сполуки винаходу загальної формули I із залишком індоліну одержують за способом, описаним
вище, для перетворення сполук загальної формули XVI в сполуки загальної формули XVII.

65 Сполуки винаходу загальної формули I із залишком індолу можуть бути, необов'язково, одержані з індолінів

загальної формули I способом дегідрування, відомим хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі, таким як окиснення відповідними реагентами, такими як 2,3,5,6-тетрахлор[1,4]бензохінон, MnO_2 , або каталітичне дегідрування у присутності каталізатора, такого як Pd на вуглецю або $RuCl_2(PPh_3)_3$, у відповідних розчинниках, таких як толуол або ксилол, при відповідних температурах.

У альтернативному варіанті сполуки загальної формули I, де $-(U)_s-R^2$ приєднаний в положенні 6 залишку індоліну, можуть бути одержані шляхом, показаним на схемі 2, наступним чином.

5-Нітроіндолін захищають відповідною захисною групою, такою як група TFA, як описано вище для сполук загальної формули XIV, одержуючи при цьому сполуки загальної формули XXII. Потім нітрогрупу відновлюють, як описано вище для одержання сполук загальної формули XVI, одержуючи при цьому сполуки загальної формули XXIII. Їх перетворюють на сполуки загальної формули XXIV відповідними електрофілами, утворюючими $R^3-(Z)_q-X$, як описано вище для сполук загальної формули XVII. Сполуки загальної формули XXV, де s дорівнює 0 і R^2 являє собою NO_2 або галоген, такий як Cl, Br або I, одержують за способом регіоселективного електрофільного ароматичного заміщення, добре відомим хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі, відповідними електрофілами, такими як N-хлорсукцинімід, бром, йод, хлорид йоду, у відповідному розчиннику, такому як оцтова кислота, або нітруванням в умовах, що описуються для сполук загальної формули XV.

Сполуки загальної формули XXV, де s дорівнює 0 і R^2 являє собою заміщений арил або заміщений гетероарил, як вказано вище, можуть бути одержані з відповідних сполук такої ж загальної формули, де R^2 являє собою I або Br, способом реакцій сполучання C-C, відомим хімікам, що мають кваліфікацію в даній галузі, як описано вище. Потім захисну групу видаляють, як описано вище, одержуючи при цьому сполуки загальної формули XXVI.

Нарешті, сполуки винаходу загальної формули I із залишком індоліну одержують із сполук загальної формули XXVI відновним алкілюванням або реакціями нуклеофільного заміщення, як описано вище. Крім того, сполуки винаходу загальної формули I із залишком індолу можуть бути одержані з індолінів загальної формули I способом дегідрування, як описано вище.

Приклади

Дані аналітичної PX-MC (LC-MS) одержували на устаткованні PE Sciex API 150EX, обладнаному іонним джерелом APPI (фотоіонізація при атмосферному тиску) і PX-системою Shimadzu LC-8A/SLC-10A. Колонка: колонка 30x4,6мм Waters Symmetry C18 з розміром частинок 3,5мкм; Система розчинників: A = вода/трифтороцтова кислота (100:0,05) і B = вода/ацетонітрил/трифтороцтова кислота (5:95:0,03); метод: елюювання в лінійному градієнті від 90% A до 100% B протягом 4 хвилин і з витратою 2мл/хв. Чистоту визначали інтеграцією УФ- (254nm) і ELSD сліду. Час утримування (RT) виражено в хвилинах.

Препаративне очищення PX/MC проводили на тому ж устаткуванні. Колонка: 50 x20мм YMC ODS-A з розміром частинок 5мкм; метод: елюювання в лінійному градієнті від 80% A до 100% B протягом 7 хвилин і з витратою 22,7мл/хв. Збір фракцій проводили при MC-детектуванні з розгалуженим потоком.

Спектри ^1H ЯМР реєстрували при 500,13МГц на приладі Bruker Avance DRX500. Дейтерований хлороформ (99,8% D) або диметилсульфоксид (99,8% D) використовували як розчинник. TMS (TMS) використовували як внутрішній стандарт. Значення хімічних зсувів виражали в млн. $^{-1}$ (ppm). Для різноманітних ЯМР-сигналів застосовували наступні скорочення: s=синглет, d=дублет, t=триплет, kv.=квартет, kvі.=квінтет, g=гептет, dd=дублет дублетів, dt=дублет триплетів, dkv.=дублет квартетів, tt=триплет триплетів, m=мультиплет і шир.=уширений.

Одержання проміжних сполук

Одержання проміжних сполук загальних формул XXII і XIV

1-Трифторацетил-5-нітроіндолін

До суспензії 5-нітроіндоліну (5,51г, 33,56ммоль) в 1,2-дихлоретані (15мл) додають трифтороцтовий ангідрид (20мл). Через 60 хвилин одержаний розчин гасять гептаном (200мл) і вказану в заголовку сполуку відокремлюють фільтруванням в дві порції. Вихід 7,12г, 81,5%. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): 3,34 (т, 2H), 4,38 (т, 2H), 8,19 (м, 3H).

1-Трифторацетил-4-хлоріндолін одержують аналогічно з 4-хлоріндоліну [S. M. Bromidge, S. Dabbs, D. T. Davies, D. M. Duckworth, I. T. Forbes et al. J. Med. Chem. 41,1998, 1598-1612]. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): 3,26 (т, 2H), 4,34 (т, 2H), 7,27 (д, 1H), 7,34 (т, 1H), 8,01 (д, 1H).

Одержання проміжних сполук загальної формули XV

1-Трифторацетил-4-хлор-5-нітроіндолін

До розчину 1-трифторацетил-4-хлоріндоліну (197мг, 0,838ммоль) в оцтовому ангідриді (3мл) і оцтовій кислоті (0,3мл) невеликими порціями протягом 5 годин додають розчин димлячої HNO_3 (0,4мл). Одержану реакційну суміш виливають в лід, нейтралізують насиченим водним $NaHCO_3$ і екстрагують етилацетатом. Органічний розчин фільтрують через шар SiO_2 (10г), випарюють у вакуумі і очищають флеш-хроматографією на SiO_2 з градієнтом гептан -1:4 етилацетат/гептан, одержуючи при цьому 70мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини, вихід 31%. ^1H ЯМР (DMCO- d_6): 3,33 (т, 2H), 4,42 (т, 2H), 8,10 (с, 2H).

Одержання проміжних сполук загальної формули XX

1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-5-нітроіндолін

До розчину 5-нітроіндоліну (3,23г, 19,67ммоль) і 5-хлортіофен-2-карбоксальдегіду (4,2г, 28,6ммоль) в метанолі (45мл) і оцтовій кислоті (8мл) по краплях протягом 10 хвилин додають розчин $NaBH_3CN$ (0,9г) у метанолі. Одержану реакційну суміш перемішують протягом ночі. Вказану в заголовку сполуку відокремлюють фільтруванням, промивають метанолом і водою і сушать у вакуумі, одержуючи при цьому 4,6г червоної

кристалічної твердої речовини. Вихід 79,3%. PX/MS (m/z) 293,9 ([M]⁺); RT = 3,59, (УФ, ELSD) 98%, 99,8%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3,04 (т, 2H), 3,62 (т, 2H), 4,68 (с, 2H), 6,72 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,85 (нерозділений м, 1H), 8,00 (дд, 1H).

Наступну сполуку одержують аналогічно із застосуванням відповідних альдегідів:

1-(4-Фторбензил)-5-нітроіндолін

Жовті голки, вихід 3,66г, 72,2%. PX/MS (m/z) 272,0 ([M]⁺); RT = 3,35, (УФ, ELSD) 99%, 100%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3,06 (т, 2H), 3,61 (т, 2H), 4,52 (с, 2H), 6,63 (д, 1H), 7,18 (м, 2H), 7,35 (м, 2H), 7,83 (нерозділений м, 1H), 7,97 (дд, 1H).

Одержання проміжних сполук загальних формул XXI, XXII і XVI

1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-5-аміноіндолін

До холодного (баня лід/вода), енергійно перемішуваного розчину 1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-5-нітроіндоліну (4,013г, 13,62ммоль) у ТГФ (100мл) і оцтовій кислоті (15мл) невеликими порціями додають цинковий порошок (25г), підтримуючи при цьому температуру нижче 40°C. Холодну баню відсувають і перемішування продовжують при кімнатній температурі до завершення реакції (1 годину). Одержану суспензію фільтрують через шар SiO₂ (25г) із застосуванням етилацетату як елюенту і одержаний розчин випарюють у вакуумі. Одержаний залишок обробляють насиченим водним NaHCO₃, екстрагують етилацетатом, сушать над Na₂SO₄ і випарюють у вакуумі, одержуючи при цьому вказану в заголовку сполуку у вигляді темно-зеленої оливи. Вихід 3,30г, 91,5%. PX/MS (m/z) 265,9 ([M+1]⁺); RT = 1,85, (УФ, ELSD) 93%, 100%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 2,73 (т, 2H), 3,08 (т, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,40 (шир. с, 2H, NH₂), 6,30 (дд, 1H), 6,41 (д, 1H), 6,43 (нерозділений м, 1H), 6,89 (д, 1H), 6,95 (д, 1H).

Аналогічно одержують наступні сполуки.

1-(4-Фторбензил)-5-аміноіндолін

Одержаний сирий продукт після фільтрування через SiO₂ розчиняють в невеликій кількості метанолу, гасять насиченим водним NaHCO₃ і вказану в заголовку сполуку відокремлюють фільтруванням, промивають водою і сушать у вакуумі. Вихід 2,40г, 93,2%, темно-фіолетова тверда речовина.

PX/MS (m/z) 265,9 ([M+1]⁺); RT = 1,74, (УФ, ELSD) 87%, 98%. ¹П ЯМР (ДМСО-d₆): 2,72 (т, 2H), 3,01 (т, 2H), 4,04 (с, 2H), 4,36 (шир. с, 2H, NH₂), 6,28 (д, 1H), 6,34 (д, 1H), 6,44 (с, 1H), 7,14 (т, 2H), 7,38 (т, 2H).

1-Трифторацетил-5-аміноіндолін

Вказану в заголовку сполуку одержують з 1-трифторацетил-5-нітроіндоліну (6,67г, 25,65ммоль). Сирий продукт після фільтрування через SiO₂ застосовують в наступній стадії без очищення. Вихід 6,11г, 100%.

PX/MS (m/z) 230,1 ([M]⁺); RT = 1,29, (УФ, ELSD) 97%, 98%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 3,10 (т, 2H), 4,18 (т, 2H), 5,18 (шир. с, 2H, NH₂), 6,43 (дд, 1H), 6,53 (с, 1H), 7,75 (д, 1H).

1-Трифторацетил-4-хлор-5-аміноіндолін.

¹H ЯМР (CDCl₃): 3,23 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 6,67 (д, 1H), 7,93 (д, 1H).

Одержання проміжних сполук загальних формул XXIV і XVII

3,3-Диметил-N-[1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід

До холодного (баня лід/вода) розчину 1-трифторацетил-5-аміноіндоліну (2,69г, 11,7ммоль) в CH₂Cl₂ додають трет-бутилацетилхлорид (1,88г, 14ммоль) з подальшим додаванням Et₃N (4мл). Через 5 хвилин реакційну суміш гасять насиченим водним NaHCO₃ і перемішують протягом 30 хвилин. Органічний шар фільтрують через шар SiO₂ (20г) із застосуванням етилацетату як елюенту і випарюють до невеликого об'єму. Його гасять гептаном і вказану в заголовку сполуку відокремлюють фільтруванням. Вихід 3,10г, 81%, біла тверда речовина. PX/MS (m/z) 329,2 ([M+1]⁺); RT = 3,04, (УФ, ELSD) 97%, 100%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,02 (с, 9H), 2,18 (с, 2H), 3,22 (т, 2H), 4,26 (т, 2H), 7,38 (дд, 1H), 7,72 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 9,86 (с, 1H, NHCO).

Наступні сполуки одержують аналогічно з 1-трифторацетил-5-аміноіндоліну і відповідного хлорангідриду кислоти або хлорформіату.

N-[4-Хлор-1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід одержують з 1-трифторацетил-4-хлор-5-аміноіндоліну. Реакційну суміш випаровують і застосовують на наступній стадії без отримання характеристик.

2,2-Диметил-N-[1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]пропіонамід

¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,22 (с, 9H), 3,23 (т, 2H), 4,28 (т, 2H), 7,47 (дд, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,96 (д, 1H), 9,26 (с, 1H, NHCO).

2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід

PX/MS (m/z) 367,0 ([M+1]⁺); RT = 3,00, (УФ, ELSD) 92%, 99%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆):

3,22 (т, 2H), 3,63 (с, 2H), 4,27 (т, 2H), 7,15 (т, 2H), 7,36 (дд, 2H), 7,39 (дд, 1H), 7,69 (с, 1H), 7,97 (д, 1H), 10,24 (с, 1H, NHCO).

Етиловий естер [1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують із застосуванням 1,2-дихлоретану як розчинника і піридину як основи. PX/MS (m/z) 302,1 ([M]⁺); RT = 2,85 (УФ, ELSD) 79%, 100%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 1,24 (т, 3H), 3,22 (т, 2H), 4,12 (кв, 2H), 4,26 (т, 2H), 7,31 (шир. д (нерозділений дд), 1H), 7,49 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 9,70 (с, 1H, NHCO).

Пропіловий естер [1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти

Вказану в заголовку сполуку одержують із застосуванням 1,2-дихлоретану як розчинника і піридину як основи. PX/MS (m/z) 315,9 ([M]⁺); RT = 3,11 (УФ, ELSD) 89%, 99%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 0,93 (т, 3H), 1,64 (м, 2H), 3,22 (т, 2H), 4,03 (т, 2H), 4,26 (т, 2H), 7,32 (шир. д (нерозділений дд), 1H), 7,50 (с, 1H), 7,94 (д, 1H), 9,71 (с, 1H, NHCO).

Одержання проміжних сполук загальних формул XXV і XXVI

3,3-Диметил-N-(6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)бутирамід

До холодного (баня лід/вода), перемішаного розчину

5 3,3-диметил-N-[1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід (1,96г, 5,98ммоль) в оцтовому ангідриді (30мл) і оцтовій кислоті (5мл) додають по краплях протягом 5 хвилин розчин димлячої HNO_3 (650мг, 10,3ммоль) в оцтовій кислоті (5мл). Через 5 хвилин реакційну суміш виливають в лід і нейтралізують твердим NaHCO_3 , який додають невеликими порціями з перемішуванням до припинення утворення газу. Жовтий твердий 3,3-диметил-N-[6-нітро-1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід фільтрують, промивають 10 водою і сушать у вакуумі. PX/MS (m/z) 374,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 3,45 (УФ, ELSD) 94%, 99%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,03 (с, 9H), 2,23 (с, 2H), 3,35 (т, 2H), 4,36 (т, 2H), 7,66 (с, 1H), 7,51 (с, 1H), 10,17 (с, 1H, NHCO).

Тверду речовину знову розчиняють в метанолі (30 мл) з подальшим додаванням K_2CO_3 (2,0г) у воді (7мл). Колір відразу змінюється з жовтого на темно-червоний. Після перемішування протягом 15 хвилин реакційну суміш виливають в суміш лід/вода і вказану в заголовку сполуку виділяють фільтруванням з 15 одержанням 1,52г пурпурної твердої речовини, вихід 91,8%. PX/MS (m/z) 277,0 ($[\text{M}]^+$); RT = 2,30 (УФ, ELSD) 91%, 99%. ^1H ЯМР (CDCl_3): 1,10 (с, 9H), 2,29 (с, 2H), 3,10 (т, 2H), 3,63 (т, 2H), 4,80 (дуже шир. с, NH), 7,30 (с, 1H), 8,46 (с, 1H), 10,14 (с, 1H, NHCO). Аналогічно одержують наступні сполуки. 2,2-Диметил-N-(6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)пропіонамід PX/MS (m/z) 264,1 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,19 (УФ, ELSD) 96%, 95%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,19 (с, 9H), 3,00 (т, 2H), 3,51 (дт, 2H), 5,98 (шир. с, NH), 6,97 (с, 1H), 20 7,44 (с, 1H), 9,57 (с, 1H, NHCO).

2-(4-Фторфеніл)-N-(6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)ацетамід PX/MS (m/z) 315,0 ($[\text{M}]^+$); RT = 2,33 (УФ, ELSD) 87%, 99%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 2,99 (т, 2H), 3,49 (дт, 2H), 3,62 (с, 2H), 6,00 (шир. с, NH), 6,91 (с, 1H), 7,15 (т, 2H), 7,28 (с, 1H), 7,33 (дд, 2H), 9,95 (с, 1H, NHCO).

25 Етиловий естер [6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти PX/MS (m/z) 250,9 ($[\text{M}]^+$); RT = 1,92 (УФ, ELSD) 93%, 98%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,19 (т, 3H), 2,99 (т, 2H), 3,50 (дт, 2H), 4,06 (кв, 2H), 5,96 (шир. с, NH), 6,92 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 9,22 (с, 1H, NHCO).

Пропіловий естер [6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти PX/MS (m/z) 264,9 ($[\text{M}]^+$); RT = 2,36 (УФ, ELSD) 93%, 99%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 0,89 (т, 3H), 1,59 (м, 2H), 2,99 (т, 2H), 3,50 (т, 2H), 3,97 (т, 2H), 5,96 (шир. с, NH), 6,92 (с, 1H), 7,24 (с, 1H), 9,22 (с, 1H, NHCO).

3,3-Диметил-N-(6-бром-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)бутирамід

До перемішаного розчину 3,3-диметил-N-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід (0,624г, 1,90ммоль) в оцтовій кислоті (20мл) додають бром (0,195мл, 1екв.). Через 45 хвилин додають ще бром (0,195мл). Реакційну суміш виливають в розчин Na_2SO_3 (5г) у воді (100мл). Продукт, 35 N-[6-бром-1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід, відокремлюють фільтруванням, промивають насиченим водним NaHCO_3 і водою з одержанням 0,555г безбарвної твердої речовини. Вихід 71%. PX/MS (m/z) 409,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 3,38 (УФ, ELSD) 97,5%, 85,5%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,05 (с, 9H), 2,25 (с, 2H), 3,22 (т, 2H), 4,30 (т, 2H), 7,55 (с, 1H), 8,25 (с, 1H), 9,37 (с, 1H, NHCO).

Тверду речовину (100мг) знову розчиняють в метанолі (10мл) з подальшим додаванням K_2CO_3 (0,52г) у воді (5мл). Після перемішування при 50 °C протягом 6 хвилин реакційну суміш виливають в суміш лід/вода і вказану в заголовку сполуку виділяють фільтруванням, одержуючи при цьому 0,057г безбарвної твердої речовини. Вихід 75%. PX/MS (m/z) 313,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 1,71, (УФ, ELSD) 97,5%, 98,9%.

Одержання проміжних сполук загальної формули XVIII

45 N-(4-Хлор-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3,3-диметилбутирамід

До розчину сирого N-[4-хлор-1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід (приблизно 100мг) у MeOH (10мл) додають розчин K_2CO_3 (0,5г) у воді (2мл). Одержану суміш нагрівають при 50°C протягом 5 хвилин і гасять етилацетатом і водою. Органічний розчин фільтрують через SiO_2 (5г) і випарюють у вакуумі, одержуючи при цьому 20мг вказаної в заголовку сполуки. Сирий продукт застосовують на наступній стадії без очищення. PX/MS (m/z) 267,1 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 1,61, (УФ, ELSD) 45%, 78%.

50 N-(2,3-Дигідро-1H-індол-5-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід

До розчину 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід (1,3г, 3,55ммоль) в метанолі (50мл) додають K_2CO_3 (7,6г) у воді (20мл). Реакційну суміш витримують при 50°C протягом 5 хвилин, виливають у воду і вказану в заголовку сполуку виділяють фільтруванням. Вихід 0,742г, 55 77,4%.

PX/MS (m/z) 271,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 1,42, (УФ, ELSD) 94,5%, 98,7%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 2,85 (т, 2H), 3,36 (т, 2H), 3,55 (с, 2H); 5,28 (шир. 1H, NH); 6,41 (д, 1H); 7,06 (дд, 1H); 7,12 (т, 2H); 7,28 (д, 1H); 7,35 (дд, 2H); 9,75 (с, 1H, NHCO).

Наступну сполуку одержують аналогічно 3

60 3,3-диметил-N-[1-(2,2,2-трифторацетил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.

N-(2,3-Дигідро-1H-індол-5-іл)-3,3-диметилбутирамід

PX/MS (m/z) 232,9 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 1,43, (УФ, ELSD) 94,4%, 88,1%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,00 (с, 9H); 2,09 (с, 2H); 2,84 (т, 2H); 3,37 (т, 2H); 5,25 (шир. 1H, NH); 6,41 (д, 1H); 7,02 (дц, 1H); 7,29 (д, 1H); 9,34 (с, 1H, NHCO).

Сполуки винаходу

65 Приклад 1

1а N-[4-Хлор-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід

До розчину N(4-хлор-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3,3-диметилбутирамід (10мг), 4-трифторметилбензальдегіду (0,06мл) і оцтової кислоти (0,03мл) в метанолі (0,3мл) додають NaBH_3CN (100мг). Через 60 хвилин реакційну суміш розподіляють між етилацетатом і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар фільтрують через шар SiO_2 (2г), випарюють і очищають препаративною РХ/МС, одержуючи при цьому 11мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

РХ/МС (m/z) 425,2 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 4,01, (УФ, ELSD) 95%, 99%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,03 (с, 9H), 2,16 (с, 2H), 2,97 (т, 2H), 3,40 (т, 2H), 4,41 (с, 2H), 6,48 (д, 1H), 7,03 (д, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,72 (д, 2H), 9,12 (с, 1H, NHCO).

Наступну сполуку одержують аналогічно із застосуванням 5-хлор-2-тіофенкарбоксальдегіду.

1b N-[4-Хлор-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід

РХ/МС (m/z) 397,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 3,91, (УФ, ELSD) 97%, 99%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,03 (с, 9H), 2,17 (с, 2H), 2,92 (т, 2H), 3,37 (т, 2H), 4,46 (с, 2H), 6,60 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,99 (д, 1H), 7,07 (д, 1H), 9,12 (с, 1H, NHCO).

Приклад 2

2a Пропіловий естер [1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти

До холодного (баня лід/вода) розчину 1-(4-фторбензил)-5-аміноіндоліну у ацетонітрилі (0,2М, 0,15мл) додають пропілхлорформіат (0,02мл або приблизно 20мг) з подальшим додаванням піридину (0,03мл). Реакційній суміші дозволяють стояти при кімнатній температурі протягом 60 хвилин і випарюють у вакуумі. Вказану в заголовку сполуку виділяють препаративною РХ/МС, вихід 5,8мг, 59%. РХ/МС (m/z) 329,1 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,68, (УФ, ELSD) 94%, 99%.

Наступні сполуки одержували аналогічно з відповідних 5-аміноіндолінів і комерційно доступних відповідних хлорформіатів, карбамілхлоридів, сульфонілхлоридів, хлорангідридів кислот, ди-трет-бутилдикарбонату (Boc_2O) або ізоціанатів, які перелічені нижче в таблиці 1. Піридин застосовували як основу у разі хлорформіатів, карбамілхлоридів і сульфонілхлоридів. Триетиламін застосовували як основу у разі хлорангідридів кислот. У разі ізоціанатів і Boc_2O основу не застосовували.

2b N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід.

РХ/МС (m/z) 395,3 ($[\text{M}-1]^+$); RT = 3,17, (УФ, ELSD) 80%, 100%.

2c 4-Фтор-N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бензамід.

РХ/МС (m/z) 365,4 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,90, (УФ, ELSD) 96%, 100%.

2d N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

РХ/МС (m/z) 341,1 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,79, (УФ, ELSD) 94%, 100%.

2e N[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід.

РХ/МС (m/z) 367,1 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,72, (УФ, ELSD) 93%, 100%.

2f N-[1-(4-Фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.

РХ/МС (m/z) 379,3 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,82, (УФ, ELSD) 95%, 100%.

2g 3-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-1,1-діізопропілсечовина.

РХ/МС (m/z) 392,3 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 3,14, (УФ, ELSD) 75%, 89%.

2h [1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід морфолін-4-карбонової кислоти.

РХ/МС (m/z) 378,2 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,33, (УФ, ELSD) 97%, 100%.

2i [1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід піролідін-1-карбонової кислоти.

РХ/МС (m/z) 362,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,48, (УФ, ELSD) 83%, 99%.

2j 2-Бензилоксиетіловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти.

РХ/МС (m/z) 442,1 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,52, (УФ, ELSD) 62%, 86%.

2k 3-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-1-метил-1-пропілсечовина.

РХ/МС (m/z) 364,3 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,73, (УФ, ELSD) 94%, 100%.

2l Трет-Бутиловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти.

РХ/МС (m/z) 364,3 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,50, (УФ, ELSD) 97%, 100%.

2m N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід.

РХ/МС (m/z) 418,2 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,44, (УФ, ELSD) 98%, 100%.

2n [1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід бутан-1-сульфонової кислоти.

РХ/МС (m/z) 384,1 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,43, (УФ, ELSD) 98%, 100%.

2o N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-4-фторбензамід.

РХ/МС (m/z) 386,0 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,35, (УФ, ELSD) 91%, 100%.

2p N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід.

РХ/МС (m/z) 349,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 3,21, (УФ, ELSD) 94%, 100%.

2q N[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-феноксиацетамід.

РХ/МС (m/z) 398,0 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,46, (УФ, ELSD) 80%, 100%.

2r N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

РХ/МС (m/z) 362,1 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,34, (УФ, ELSD) 84%, 99%.

2s N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.

РХ/МС (m/z) 335,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,95, (УФ, ELSD) 78%, 99%.

2t [1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід циклопентанкарбонової кислоти.

РХ/МС (m/z) 361,1 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 3,22, (УФ, ELSD) 84%, 99%.

2u N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-тіофен-2-ілацетамід.

PX/MC (m/z) 388,1 ([M]⁺); RT = 3,22, (УФ, ELSD) 76%, 98%.
 2v N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ізонікотинамід.
 PX/MC (m/z) 370,0 ([M+1]⁺); RT = 2,22, (УФ, ELSD) 96%, 100%.
 5 2w N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-4-диметиламінобензамід.
 PX/MC (m/z) 412,0 ([M+1]⁺); RT = 3,09, (УФ, ELSD) 87%, 100%.
 2x N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід
 PX/MC (m/z) 401,0 ([M+1]⁺); RT = 3,31, (УФ, ELSD) 84%, 100%.
 2y N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-6-трифторметилнікотинамід.
 10 PX/MC (m/z) 437,1 ([M]⁺); RT = 3,46, (УФ, ELSD) 90%, 99%.
 2z 1-трет-Бутил-3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]сечовина.
 PX/MC (m/z) 364,3 ([M+1]⁺); RT = 2,80, (УФ, ELSD) 97%, 100%.
 2aa 1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-етилсечовина.
 15 PX/MC (m/z) 335,1 ([M]⁺); RT = 2,34, (УФ, ELSD) 96%, 100%.
 2ab 1-Бензил-3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]сечовина. PX/MC (m/z) 398,2 ([M+1]⁺);
 RT = 2,85, (УФ, ELSD) 84%, 100%.
 2ac 1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-фенетилсечовина.
 PX/MC (m/z) 411,9 ([M+1]⁺); RT = 3,00, (УФ, ELSD) 87%, 97%.
 20 2ad 1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-тіофен-2-ілсечовина.
 PX/MC (m/z) 390,0 ([M+1]⁺); RT = 3,01, (УФ, ELSD) 94%, 92%.
 2ae 1-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-тіофен-3-ілсечовина.
 PX/MC (m/z) 390,2 ([M+1]⁺); RT = 2,98, (УФ, ELSD) 96%, 100%.
 2af Пропіловий естер [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти.
 25 PX/MS (m/z) 351,2 ([M]⁺); RT = 3,48, (УФ, ELSD) 94,0%, 98,0%. ¹H ЯМР (ДМСО-d₆): 0,92 (т, 3H); 1,62 (секстет, 2H); 2,84 (т, 2H); 3,22 (т, 2H); 3,89 (т, 2H); 4,38 (с, 2H); 6,59 (д, 1H); 6,92 (д, 1H); 6,98 (д, 1H); 7,07 (шир. д (дд), 1H); 7,18 (шир. с, 1H); 9,20 (шир с, 1H, NH).

Таблиця 1. Хлорформіати, сульфонілхлориди, карбамілхлориди, хлорангідриди кислот та ізоціанати, які застосовуються при одержанні сполук винаходу 2a-2af

Сполука винаходу	Реагент	М.М.	Постачальник	Номер за каталогом
2a н-Пропілхлорформіат		122,55	Aldrich	24,946-7
2b альфа-Толуолсульфонілхлорид		190,649	Aldrich	15,971-9
2c 4-Фторбензойлхлорид		158,559	Aldrich	11,994-6
2d трет-Бутилацетилхлорид		134,605	Aldrich	B8,880-2
2e Тіофен-2-ацетилхлорид		160,624	Aldrich	19,599-5
2f 4-Фторфенілацетилхлорид		172,585	Aldrich	46,695-6
2g Дізопропілкарбамілхлорид		163,647	Aldrich	S31,027-1
2h Морфолін-4-карбонілхлорид		149,576	Aldrich	34,829-5
2i 1-Піролідінкарбонілхлорид		133,577	Aldrich	20,635-0
2j 2-Бензилоксиетилхлорформіат		214,647	Aldrich	52,514-6
2k N-Ізопропіл-N-метилкарбамілхлорид		135,59	Lundbeck	C0005221
2l Ди-трет-бутилдикарбонат		218,247	Fluka	34660
2m альфа-Толуолсульфонілхлорид		190,649	Aldrich	15,971-9
2n 1-Бутансульфонілхлорид		156,632	Aldrich	26,360-5
2o 4-Фторбензойлхлорид		158,559	Aldrich	11,994-6
2p Півалоїлхлорид		120,578	Aldrich	T7,260-5
2q Феноксиацетилхлорид		170,594	Aldrich	15,862-3

	2r трет-Бутилацетилхлорид	134,605	Aldrich	B8,880-2
	2s Бутирилхлорид	106,551	Aldrich	10,961-4
5	2t Циклопентанкарбонілхлорид	132,589	Aldrich	32,831-6
	2u Тіофен-2-ацетилхлорид	160,624	Aldrich	19,599-5
10	2v Гідрохлорид ізонікотиноїлхлориду	178,018	Aldrich	22,875-3
	2w 4-Диметиламінобензоїлхлорид	183,637	Aldrich	52,611-8
	2x 4-Фторфенілацетилхлорид	172,585	Aldrich	46,695-6
15	2y 6-(Трифторметил)нікотиноїлхлорид	209,554	Fluorochem	9368
	2z трет-Бутилізоціанат	99,132	Aldrich	14,445-2
	2aa Етилізоціанат	71,08	Aldrich	E3,330-0
20	2ab Бензилізоціанат	133,149	Aldrich	22,726-9
	2ac Фенетилізоціанат	147,176	Aldrich	45,617-9
25	2ad 2-Тієнілізоціанат	125,151	Maybridge	CC 13006
	2ae 3-Тієнілізоціанат	125,151	Maybridge	CC 13106
	2af n-Пропілхлорформіат	122,55	Aldrich	24,946-7

Приклад 3

За 2,2-Диметил-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]пропіонамід
До перемішаного розчину 2,2-диметил-N-(6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)пропіонамід (0,379г, 1,44ммоль) в метанолі (25мл) додають у вигляді 4 порцій протягом 3 годин 4-трифторметилбензальдегід (0,8мл), оцтову кислоту (0,8мл) і розчин NaBH_3CN (0,8г) у метанолі (10мл) до завершення реакції. Одержану реакційну суміш концентрують у вакуумі до невеликого об'єму, гасять насиченим водним розчином NaHCO_3 і обробляють ультразвуком протягом декількох хвилин. Вказану в заголовку сполуку виділяють фільтруванням з одержанням 0,574г червоної твердої речовини, вихід 95%. PX/MS (m/z) 422,1 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 4,11, (УФ, ELSD) 96%, 99%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,20 (с, 9H), 3,04 (т, 2H), 3,42 (т, 2H), 4,49 (с, 2H), 7,09 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,57 (д, 2H), 7,73 (д, 2H), 9,62 (с, 1H, NHCO).

Аналогічно одержують наступні сполуки.

3b N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід
PX/MS (m/z) 394,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 4,07, (УФ, ELSD) 97%, 98%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,20 (с, 9H), 3,00 (т, 2H), 3,41 (т, 2H), 4,55 (с, 2H), 6,97 (д, 1H), 7,01 (д, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,47 (с, 1H), 9,62 (с, 1H, NHCO).

3с 2-(4-Фторфеніл)-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.

PX/MS (m/z) 474,2 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 3,89, (УФ, ELSD) 80%, 97%.

3d N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.

PX/MS (m/z) 445,1 ($[\text{M}]^+$); RT = 3,88, (УФ, ELSD) 79,8%, 98,9%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 2,98 (т, 2H); 3,41 (т, 2H); 3,63 (с, 2H); 4,54 (с, 2H); 6,96 (д, 1H); 7,0 (д, 1H); 7,16 (т, 2H); 7,17 (с, 1H); 7,31 (с, 1H); 7,34 (дд, 2H); 10,03 (с, 1H, NH).

3e N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

PX/MS (m/z) 407,1 ($[\text{M}]^+$); RT = 4,07, (УФ, ELSD) 72,4%, 98,7%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,01 (с, 9H); 2,16 (с, 2H); 2,99 (т, 2H); 3,41 (т, 2H); 4,54 (с, 2H); 6,98 (д, 1H); 7,01 (д, 1H); 7,14 (с, 1H); 7,23 (с, 1H); 9,76 (с, 1H, NH).

Приклад 4

4a N-[6-Аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід
До розчину 3,3-диметил-N-(6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)бутирамід (15мг), 5-хлор-2-тіофенкарбоксальдегід (50мг) і оцтової кислоти (0,1мл) в метанолі (5мл) додають NaBH_3CN (200мг). Через 30 хвилин реакційну суміш концентрують у вакуумі до невеликого об'єму і розподіляють між етилацетатом і водою. Органічний розчин промивають водним HCl (1M) і насиченим водним NaHCO_3 і випарюють у вакуумі.

Одержаний залишок розчиняють в тетрагідрофурані (10мл) і оцтової кислоті (2мл) з подальшим додаванням порошку Zn (1г). Одержану суспензію обробляють ультразвуком протягом 5 хвилин, додають ще порошок Zn (0,5г) і обробку ультразвуком продовжують протягом 2 хвилин. Одержану суспензію фільтрують через шар SiO_2 (2г), випарюють і вказану в заголовку сполуку виділяють препаративною PX/MS, одержуючи при цьому 6,5г безбарвної твердої речовини, вихід 32%. PX/MS (m/z) 378,0 ($[\text{M}+1]^+$); RT = 2,36, (УФ, ELSD) 93%, 98%. ^1H ЯМР (ДМСО- d_6): 1,03 (с, 9H), 2,17 (с, 2H), 2,82 (т, 2H), 3,30 (т, 2H), 3,55 (дуже шир. с, NH_2 та H_2O), 4,38 (с, 2H), 6,27

(с, 1H), 6,81 (с, 1H), 6,93 (д, 1H), 7,00 (д, 1H), 9,27 (шир. с, 1H, NHCO).

4b N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід

Вказану в заголовку сполуку одержують з вказаного вище 2,2-диметил-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]пропіонаміду (див. приклад 3) відновленням порошком Zn, як описано вище для 1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-5-аміноіндоліну (див. одержання проміжних сполук загальної формули XXI). Неочищений твердий залишок після фільтрування через SiO₂ обробляють етилацетатом і гептаном і вказану в заголовку сполуку виділяють фільтруванням. Вихід 0,375г, 71%, безбарвна тверда речовина.

PX/MS (m/z) 392,3 ([M+1]⁺); RT = 2,38, (УФ, ELSD) 97%, 99%. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,20 (с, 9H), 2,77 (т, 2H), 3,25 (т, 2H), 4,28 (с, 2H), 4,34 (с, 2H, NH₂), 5,96 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 7,56 (д, 2H), 7,71 (д, 2H), 8,47 (с, 1H, NHCO).

Наступні сполуки одержують аналогічно з відповідних 6-нітроіндолінів загальної формули XXV в дві стадії за допомогою відновного алкілювання відповідним альдегідом, як описано в прикладі 3, з подальшим відновленням порошком Zn, як описано вище.

4с N-[6-Аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід

PX/MS (m/z) 364,2 ([M+1]⁺); RT = 2,19, (УФ, ELSD) 98%, 99%. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,20 (с, 9H), 2,72 (т, 2H), 3,21 (т, 2H), 4,33 (с, 2H), 4,39 (шир. с, 2H, NH₂), 6,07 (с, 1H), 6,64 (с, 1H), 6,91 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 8,48 (с, 1H, NHCO).

4d N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.

PX/MS (m/z) 444,0 ([M+1]⁺); RT = 2,65, (УФ, ELSD) 95%, 99%. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 2,76 (т, 2H), 3,24 (т, 2H), 3,57 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,51 (шир. с, 2H, NH₂), 5,92 (с, 1H), 6,73 (с, 1H), 7,14 (т, 2H), 7,36 (дд, 2H), 7,55 (д, 2H), 7,71 (дц, 2H), 9,08 (с, 1H, NHCO).

4е N-[6-Аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

PX/MS (m/z) 406,0 ([M+1]⁺); RT = 2,58, (УФ, ELSD) 97,4%, 99,0%. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,02 (с, 9H); 2,12 (с, 2H); 2,78 (т, 2H); 3,24 (т, 2H); 4,28 (с, 2H), 4,48 (с, 2H, NH₂); 5,93 (с, 1H); 6,74 (с, 1H); 7,56 (д, 2H); 7,71 (д, 2H); 8,81 (с, 1H, NH).

4f N-[6-Аміно-1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

PX/MS (m/z) 356,0 (M+1)⁺; RT = 2,26, (УФ, ELSD) 96,7%, 98,9%. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,02 (с, 9H); 2,13 (с, 2H); 2,73 (т, 2H); 3,18 (т, 2H); 4,16 (с, 2H), 4,48 (с, 2H, NH₂); 5,98 (с, 1H); 6,71 (с, 1H); 7,17 (т, 2H); 7,36 (дц, 2H); 8,80 (с, 1H, NH).

4g N-[6-Аміно-1-(3-фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

PX/MS (m/z) 424,0 ([M+1]⁺); RT = 2,58, (УФ, ELSD) 92,0%, 98,8%. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,01 (с, 9H); 2,12 (с, 2H); 2,79 (т, 2H); 3,28 (т, 2H); 4,27 (с, 2H), 4,48 (с, 2H, NH₂); 5,90 (с, 1H); 6,75 (с, 1H); 7,39 (д, 1H); 7,45 (д, 1H); 7,78 (т, 1H); 8,80 (с, 1H, NH).

Приклад 5

5а N-[1-(5-Хлортіофен-2-ілметил)-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід

До розчину N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід (20мг) у диметилсульфоксиді-d₆ (0,6мл) додають 2,3,5,6-тетрахлор[1,4]бензохінон (65мг). Одержану суміш нагрівають при 70°C протягом 5 хвилин, дозволяють їй охолотитися і виливають у водний розчин NaHSO₃ (1г в 5мл) з подальшим додаванням 25% водного NH₃ (5мл) і 10% водного NaOH (5мл). Суміш екстрагують CH₂Cl₂ (3x10мл), об'єднаний органічний розчин промивають водою і 1M HCl, фільтрують через шар SiO₂ (10г) і елюють сумішшю етилацетат/гептан (1:1). Сирий продукт після випарювання очищають препаративною РХ/МС, одержуючи при цьому 5мг вказаної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини.

PX/MS (m/z) 361,1 ([M+1]⁺); RT = 3,43, (УФ, ELSD) 96%, 99%. ¹H ЯМР (DMCO-d₆): 1,03 (с, 9H), 2,16 (с, 2H), 5,51 (с, 2H), 6,41 (д, 1H), 6,95 (д, 1H), 6,98 (д, 1H), 7,21 (дц, 1H), 7,41 (д, 1H), 7,44 (д, 1H), 7,87 (д, 1H), 9,60 (с, 1H, NHCO).

Приклад 6

6а N-[6-Бром-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід

Вказану в заголовку сполуку одержують з 3,3-диметил-N-(6-бром-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)бутирамід (25мг) і 4-трифторметилбензальдегід (64мг), як описано в прикладі 1. Вихід 16,7мг. РХ/МС (m/z) 469,1 ([M+1]⁺); RT = 3,99, (УФ, ELSD) 97,4%, 95,1%.

Аналогічно із застосуванням відповідного альдегіду одержують наступну сполуку.

6b N-[6-Бром-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.

Вихід 16,8мг. РХ/МС (m/z) 443,1 ([M+1]⁺); RT = 3,92, (УФ, ELSD) 96,3%, 94,9%.

Приклад 7

Загальна процедура. До суміші альдегіду (25мг або 0,025мл) і відповідного індоліну (7мг) в метанолі (0,5мл) додають NaBH₃CN (20мг) у метанолі (0,2мл) з подальшим додаванням оцтової кислоти (0,05мл). Одержаний розчин або суспензію обробляють ультразвуком протягом 5 хвилин і потім витримують при 50 °C протягом 60 хвилин з подальшим випарюванням у вакуумі. Залишок розчиняють в DMCO (2,5мл) і воді (100мл). Продукт виділяють препаративною РХ/МС.

Нижченаведені сполуки одержують відповідно до цього або з N-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3,3-диметилбутирамід (сполуки 7а-7z), або з

N-(2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід (сполуки 7аа-7аw) і відповідного альдегіду (див. нижче таблицю 2).

- 7a N-[1-(4-Хлорбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 357,2 ([M+1]⁺); RT = 3,17, (УФ, ELSD) 77,1%, 97,2%.
- 5 7b 3,3-Диметил-N-[1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 391,4 ([M+1]⁺); RT = 3,44, (УФ, ELSD) 91,8%, 99,6%.
- 7c N-[1-(4-Ізопропілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 365,4 ([M+1]⁺); RT = 3,13, (УФ, ELSD) 89,4%, 99,2%.
- 7d N-[1-(3-Фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 409,2 ([M+1]⁺); RT = 3,60, (УФ, ELSD) 69,6%, 98,2%.
- 10 7e N-[1-(6-Хлорбензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 401,0 ([M+1]⁺); RT = 3,22, (УФ, ELSD) 94,6%, 99,5%.
- 7f N-[1-(3,5-Диметил-1-феніл-1H-піразол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 417,2 ([M+1]⁺); RT = 2,23, (УФ, ELSD) 93,3%, 98,9%.
- 15 7g N-[1-(2-Хлор-5-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 425,2 ([M+1]⁺); RT = 3,79, (УФ, ELSD) 75,4%, 98,4%.
- 7h N-[1-[5-(4-Хлорфенокси)-1,3-диметил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 467,3 ([M+1]⁺); RT = 2,71, (УФ, ELSD) 95,2%, 99,8%.
- 20 7j 3,3-Диметил-N-[1-(6-п-толілоксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 430,2 ([M+1]⁺); RT = 3,15, (УФ, ELSD) 76,6%, 97,9%.
- 7к N-[1-[6-(4-Хлорфенілсульфаніл)піридин-3-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 466,0 ([M+1]⁺); RT = 3,45, (УФ, ELSD) 69,3%, 97,1%.
- 25 7i N-[1-[6-(4-Ціанофенокси)піридин-3-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 441,4 ([M+1]⁺); RT = 2,98, (УФ, ELSD) 79,8%, 98,9%.
- 7m 3,3-Диметил-N-[1-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 392,4 ([M+1]⁺); RT = 3,10, (УФ, ELSD) 82,5%, 99,5%.
- 7p 3,3-Диметил-N-[1-(3-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 393,3 ([M+1]⁺); RT = 3,56, (УФ, ELSD) 72,8%, 97,9%.
- 30 7q N-[1-(6-Фтор-4H-бензо[1,3]діоксин-8-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 399,2 ([M+1]⁺); RT = 2,75, (УФ, ELSD) 84,9%, 99,3%.
- 7s 3,3-Диметил-N-[1-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 416,2 ([M+1]⁺); RT = 2,98, (УФ, ELSD) 67,5%, 96,5%.
- 35 7u 3,3-Диметил-N-[1-(3-метил-5-фенілізоксазол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 404,4 ([M+1]⁺); RT = 3,24, (УФ, ELSD) 97,6%, 99,9%.
- 7v N-[1-Бензо[b]тіофен-2-ілметил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 379,3 ([M+1]⁺); RT = 3,44, (УФ, ELSD) 71,8%, 97,6%.
- 40 7w N-[1-[1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід.
PX/MC (m/z) 421,4 ([M+1]⁺); RT = 2,24, (УФ, ELSD) 79,5%, 98,9%.
- 7y 3,3-Диметил-N-[1-(5-метилтіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 343,1 ([M+1]⁺); RT = 2,84, (УФ, ELSD) 59,9%, 89,1%.
- 45 7z 3,3-Диметил-N-[1-(4-пірол-1-ілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід.
PX/MC (m/z) 388,3 ([M+1]⁺); RT = 3,03, (УФ, ELSD) 81,1%, 99,5%.
- 7aa N-[1-(4-Хлорбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід
PX/MC (m/z) 395,1 ([M+1]⁺); RT = 2,99, (УФ, ELSD) 93,4%, 93,1%.
- 7ab 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
PX/MC (m/z) 429,1 ([M+1]⁺); RT = 3,24, (УФ, ELSD) 76,6%, 87,4%.
- 50 7ac 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(4-ізопропілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
PX/MC (m/z) 403,1 ([M+1]⁺); RT = 2,96, (УФ, ELSD) 91,5%, 83,7%.
- 7ad 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(3-фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
PX/MC (m/z) 447,2 ([M+1]⁺); RT = 3,36, (УФ, ELSD) 79,3%, 90,4%.
- 55 7ae N-[1-(6-Хлорбензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.
PX/MC (m/z) 439,0 ([M+1]⁺); RT = 3,02, (УФ, ELSD) 94,0%, 92,2%.
- 7af N-[1-(3,5-Диметил-1-феніл-1H-піразол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.
PX/MC (m/z) 455,0 ([M+1]⁺); RT = 2,14, (УФ, ELSD) 97,1%, 91,4%.
- 60 7ag N-[1-(2-Хлор-5-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.
PX/MC (m/z) 463,1 ([M+1]⁺); RT = 3,53, (УФ, ELSD) 98,3%, 95,3%.
- 7ah N-[1-[5-(4-Хлорфенокси)-1,3-диметил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.
PX/MC (m/z) 503,3 ([M+1]⁺); RT = 2,55, (УФ, ELSD) 92,3%, 90,5%.
- 65 7ai N-[1-[6-(4-Ціанофенокси)піридин-3-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.

	PX/MC (m/z) 479,1 ([M+1] ⁺); RT = 2,81, (УФ, ELSD) 84,1%, 87,1%.
	7al 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(3-метилбензо[b]тіофен-2-ілметіл)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
	PX/MC (m/z) 431,2 ([M+1] ⁺); RT = 3,34, (УФ, ELSD) 60,2%, 88,8%.
5	7am N-[1-(6-Фтор-4H-бензо[1,3]діоксин-8-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід.
	PX/MC (m/z) 437,0 ([M+1] ⁺); RT = 2,62, (УФ, ELSD) 79,7%, 83,6%.
	7ao 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
	PX/MC (m/z) 454,3 ([M+1] ⁺); RT = 2,81, (УФ, ELSD) 77,9%, 83,1%.
	7ar N-(1-Бензо[b]тіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід.
10	PX/MC (m/z) 417,2 ([M+1] ⁺); RT = 3,22, (УФ, ELSD) 80,2%, 89,4%.
	7as 2-(4-Фторфеніл)-N-{1-[1-(4-фторфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
	PX/MC (m/z) 459,3 ([M+1] ⁺); RT = 2,15, (УФ, ELSD) 91,5%, 88,7%.
	7au 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(5-метилтіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
15	PX/MC (m/z) 381,1 ([M+1] ⁺); RT = 2,71, (УФ, ELSD) 76,6%, 82,9%.
	7av 2-(4-Фторфеніл)-N-[1-(4-пірол-1-ілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід.
	PX/MC (m/z) 426,1 ([M+1] ⁺); RT = 2,87, (УФ, ELSD) 92,2%, 88,2%.
20	
25	
30	
35	
40	
45	
50	
55	
60	
65	

Таблиця 2. Альдегіди, що застосовуються при одержанні сполук винаходу 7a-7av

Сполука	Альдегід	М.М.	Постачальник	Номер за каталогом
7a	4-Хлорбензальдегід	140,568	Aldrich	
7b	4-(Трифторметил)бензальдегід	174,12	Aldrich	
7c	4-Ізопропілбензальдегід	148,204	Aldrich	
7d	3-Фтор-4-(трифторметил)бензальдегід	192,111	ABCR	AV20008
7e	6-Хлорпіперональ	184,577	ABCR	AV13607
7f	3,5-Диметил-1-фенілпіразол-4-карбоксальдегід	200,24	Acros Organics	40852-0050
7g	2-Хлор-5-(трифторметил)бензальдегід	208,566	Aldrich	37,682-5
7h	5-(4-Хлорфенокси)-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід	250,684	Bionet Research	11F-431S
7j	6-(4-Метилфенокси)нікотинальдегід	213,235	Bionet Research	5L-355S
7k	6-[(4-Хлорфеніл)сульфаніл]нікотинальдегід	249,72	Bionet Research	5L-356S
7l	4-[(5-Форміл-2-піридиніл)окси]бензолкарбонітрил	224,218	Bionet Research	6L-309S
7m	6-(трифторметил)піридин-3-карбоксальдегід	175,109	Fluorochem	9397
7p	3-Метилбензо[b]тіофен-2-карбоксальдегід	176,238	ABCR	AV11375
7q	5-Фтор-4Н-1,3-бенздіоксин-5-карбальдегід	182,149	Maybridge	CC 01904
7s	6-Феноксинікотинальдегід	199,208	Maybridge	CC 19604
7u	3-Метил-5-феніл-4-ізоксазолкарбальдегід	187,197	Maybridge	CC 20304
7v	1-Бензтіофен-2-карбальдегід	162,211	Specs	942/25034639
7w	1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід	204,203	Maybridge	MO 00310
7y	5-Метил-2-тіофенкарбоксальдегід	126,178	Aldrich	M8,441-0
7z	4-(1Н-Пірол-1-іл)бензальдегід	171,198	Maybridge	N/A
7aa	4-Хлорбензальдегід	140,568	Aldrich	
7ab	4-(Трифторметил)бензальдегід	174,12	Aldrich	
7ac	4-Ізопропілбензальдегід	148,204	Aldrich	
7ad	3-Фтор-4-(трифторметил)бензальдегід	192,111	ABCR	AV20008
7ae	6-Хлорпіперональ	184,577	ABCR	AV13607
7af	3,5-Диметил-1-фенілпіразол-4-карбоксальдегід	200,24	Acros Organics	40852-0050
7ag	2-Хлор-5-(трифторметил)бензальдегід	208,566	Aldrich	37,682-5
7ah	5-(4-Хлорфенокси)-1,3-диметил-1Н-піразол-4-карбальдегід	250,684	Bionet Research	11F-431S
7ai	4-[(5-Форміл-2-піридиніл)окси]бензолкарбонітрил	224,218	Bionet Research	6L-309S
7al	3-Метилбензо[b]тіофен-2-карбоксальдегід	176,238	ABCR	AV11375
7am	5-Фтор-4Н-1,3-бенздіоксин-5-карбальдегід	182,149	Maybridge	CC 01904
7ao	6-Феноксинікотинальдегід	199,208	Maybridge	CC 19604
7ar	1-Бензтіофен-2-карбальдегід	162,211	Specs	942/25034639
7as	1-(4-Фторфеніл)-5-метил-1Н-піразол-4-карбальдегід	204,203	Maybridge	MO 00310
7au	5-Метил-2-тіофенкарбоксальдегід	126,178	Aldrich	M8,441-0
7av	4-(1Н-Пірол-1-іл)бензальдегід	171,198	Maybridge	N/A

Тестування in vitro та in vivo

Сполуки за винаходом тестували, і була показана їх дія на одній або більше моделей, представлених нижче: Відносний потік через канал KCNQ2

Тут представлений протокол скринінгу KCNQ2 для оцінки сполук даного винаходу. Даний аналіз оцінює відносний потік через канал KCNQ2, і його проводили відповідно до способу, описаного Tang і ін. [Tang, W. et al., J. Biomol. Screen. 2001, 6, 325-331], для калієвих каналів hERG, з модифікаціями, описаними нижче.

Відповідну кількість клітин CHO, що стабільно експресують потенціал-залежні канали KCNQ2, висівали з щільністю, достатньою для отримання моноконфлюентного шару на день експерименту. Клітини висівали за день до експерименту та вводили 1мкМ/мл [⁸⁶Rb] протягом ночі. В день експерименту клітини промивали буфером, що містить HBSS. Клітини попередньо інкубували з лікарським засобом протягом 30 хвилин і потік ⁸⁶Rb⁺ стимулювали субмаксимальною концентрацією 15мМ КС1 при постійній присутності лікарського засобу протягом додаткових 30 хвилин. Після відповідного інкубаційного періоду супернатант видаляли та підраховували в рідинному сцинтиляційному лічильнику (Tricarb). Клітини лізували 2мМ NaOH і визначали кількість ⁸⁶Rb⁺. Розраховували відносний потік

$$\left(\frac{\text{CPM}_{\text{супер.}}}{\text{CPM}_{\text{супер.}} + \text{CPM}_{\text{клітин.}}} \right)_{\text{спол.}} / \left(\frac{\text{CPM}_{\text{супер.}}}{\text{CPM}_{\text{супер.}} + \text{CPM}_{\text{клітин.}}} \right)_{15\text{мМ КС1}} * 100 - 100.$$

Сполуки даного винаходу мають EC_{50} менше 20000нМ, в більшості випадків менше 2000нМ і у багатьох випадках менше 200нМ. Відповідно, визнано, що сполуки даного винаходу корисні при лікуванні захворювань, пов'язаних із сімейством калієвих каналів KCNQ.

Дані по електрофізіологічній реєстрації потенціалу

Потенціал-залежні струми KCNQ2 реєстрували в клітинах ссавців CHO із застосуванням звичайних методик фіксації потенціалу в конфігурації фіксації потенціалу на цілих клітинах [Hamill OP et al. Pflugers Arch 1981; 391: 85-100]. CHO клітини із стабільною експресією потенціал-залежних каналів KCNQ2 вирощували у нормальних для клітинної культури умовах в CO_2 інкубаторах і використовували для отримання електрофізіологічних даних у 1-7 день після посіву. Калієві канали KCNQ2 активували поступово напругою до +80мВ з кроком в 5-20мВ (або за протоколом швидкого лінійного зростання напруги) від початкового мембранного потенціалу між -100мВ і -40мВ [Tatulian L et al. J Neuroscience 2001; 21 (15): 5535-5545]. Електрофізіологічні ефекти, що індукуються сполуками, оцінювали за декількома параметрами потенціал-залежного струму KCNQ2. Особливо вивчалися впливи на поріг активації для струму і на максимум індукованого струму.

Деякі сполуки даного винаходу були протестовані в цьому тесті. Зсув вліво порогу активації або збільшення в максимумі, індукованого калієвого струму, як очікується, знижує активність в мережі нейронів і, таким чином, робить сполуки корисними при лікуванні захворювань з підвищеною нейрональною активністю, таких як епілепсія.

Максимальний електрошок

Тест проводили на групах мишей-самців з використанням корнеальних електродів і дією прямокутних електричних імпульсів силою 26мА протягом 0,4сек. для викликання судом, що проявляються в тонічних витягуваннях задніх кінцівок [Wlaz et al. Epilepsy Research 1998, 30,219-229].

Індуковані пілокарпіном судомні напади

Індуковані пілокарпіном судомні напади викликали внутрішньочеревинним введенням пілокарпіну в дозі 250мг/кг групам мишей-самців і спостерігали за розвитком судомних нападів, що проявляються у втраті здібності до зміни положення, протягом 30 хвилин [Starr et al. Pharmacology Biochemistry and Behavior 1993,45,321-325].

Пороговий тест електрично індукованого судомного нападу

На групах мишей-самців застосовували модифікацію метода "більше-менше" [Kimball et al. Radiation Research 1957, 1-12] для визначення середнього порогу індукування тонічного витягнення задніх кінцівок у відповідь на корнеальний електрошок. Перша миша з кожної групи одержувала електрошок силою 14мА (0,4сек., 50Гц), а потім проводили спостереження за розвитком судомного нападу. Якщо судоми спостерігалися, то для наступної миші струм зменшували на 1мА, якщо судоми не спостерігалися, то струм збільшували на 1мА. Дану процедуру повторювали для всіх 15 мишей в дослідній групі.

Пороговий тест хімічно індукованого судомного нападу

На групах мишей-самців визначали порогову дозу пентилентетразолу, необхідну для індукції клонічних судом при інфузії пентилентетразолу з певною швидкістю (5мг/мл із швидкістю 0,5мл/хв.) в бічну хвостову вену [Nutt et al. J. Pharmacy and Pharmacology 1986, 38,697-698].

Стимуляція мигдалини

Щурів піддавали оперативному втручанню з метою імплантації триполюсних електродів в дорсолатеральну мигдалину. Після операції тваринам давали відновитися перед введенням групам щурів або тестової сполуки в різних дозах, або носія лікарського засобу. Тварин стимулювали первинним порогом розряду післядії +25мкА щодня протягом 3-5 тижнів і у кожному випадку реєстрували тяжкість судомних нападів, тривалість судомних нападів і тривалість розряду післядії [Racine. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1972, 32, 281-294].

Побічні ефекти

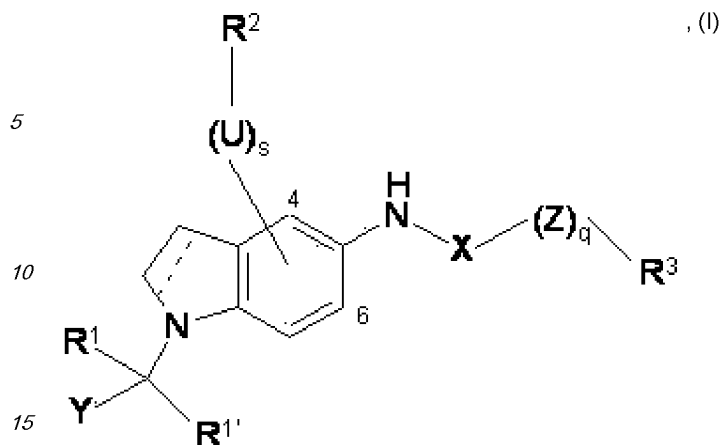
Побічні ефекти стосовно центральної нервової системи оцінювали при визначенні часу знаходження мишей на стрижні, що обертається [Caracio et al. Drug and Chemical Toxicology 1992, 15, 177-201], або при визначенні їх рухової активності за кількістю перетнутих інфрачервоних променів в дослідній клітці [Watson et al. Neuropharmacology 1997, 36, 1369-1375]. Гіпотермічну дію сполуки на внутрішню температуру тіла тварин визначали ректальним зондом або імплантованим датчиком радіотелеметрії, здатними вимірювати температуру [Keeney et al. Physiology and Behaviour 2001, 74,177-184].

Фармакокінетика

Фармакокінетичні параметри сполук визначали за допомогою внутрішньовенного або перорального введення щурам Sprague Dawley та наступного одержання проб крові протягом більше 20 годин. Концентрацію сполук в плазмі крові визначали за допомогою РХ/МС/МС.

Формула винаходу

1. Заміщені похідні індоліну або індолу загальної формули I



де

пунктирна лінія є необов'язковим зв'язком;

R^1 і $R^{1'}$ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу; або

R^1 і $R^{1'}$ разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми;

s дорівнює 0 або 1;

U являє собою O, NR^{11} , S, SO_2 , SO_2NR^{11} , CO-O або CO- NR^{11} , де R^{11} вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, або R^2 і R^{11} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

R^2 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ацилу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $-NO_2$, $NR^{10}R^{10^1}$ - C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, $NR^{10}R^{10^1}$ - C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і $NR^{10}R^{10^1}$ - C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу; де

R^{10} і R^{10^1} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу і ціано- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, або

R^{10} і R^{10^1} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

за умови, що, коли R^2 являє собою NO_2 , галоген або ціано, тоді s дорівнює 0; і

за умови, що, коли R^2 являє собою атом водню або ацил і s дорівнює 1, тоді U являє собою NR^{11} , O або S;

де група $-(U)_s-R^2$ пов'язана з положенням 4 або 6 індолу або індоліну;

q дорівнює 0 або 1;

Z являє собою O або S;

X являє собою CO або SO_2 ; за умови, що q дорівнює 0, коли X являє собою SO_2 ;

R^3 вибраний з групи, що складається з C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гетероциклоалк(ен)ілу, C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

C_{1-6} -алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, Ar, Ar- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, Ar-гетероциклоалк(ен)ілу, Ar- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, Ar- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

Ar- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу,

C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-гетероциклоалк(ен)ілу, Ar-оксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

Ar- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, C_{1-6} -алк(ен/ін)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

C_{3-8} -циклоалк(ен)ілокси-карбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілоксикарбоніл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідроксигетероциклоалк(ен)ілу, гідрокси- C_{3-8} -циклоалк(ен)іл- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу,

гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)іл- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, гідроксі- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу,

галоген- C_{1-6} -алк(ен/ін)ілу, галоген- C_{3-8} -циклоалк(ен)ілу, галоген-гетероциклоалк(ен)ілу,

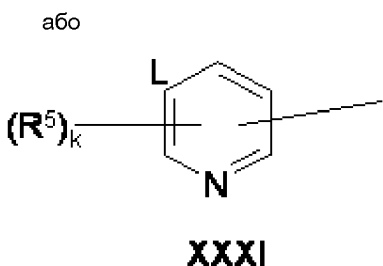
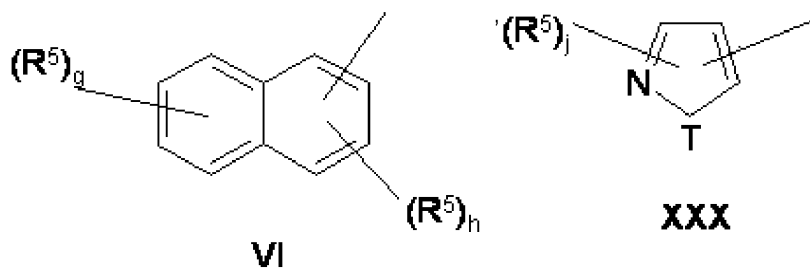
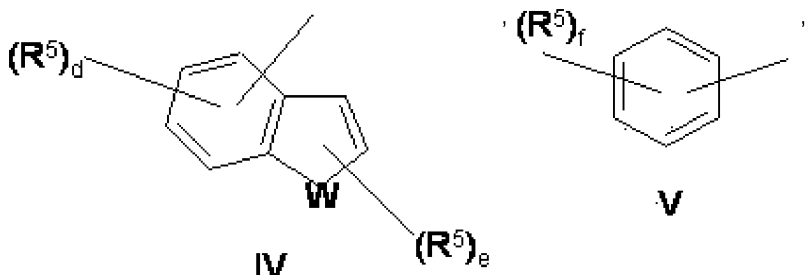
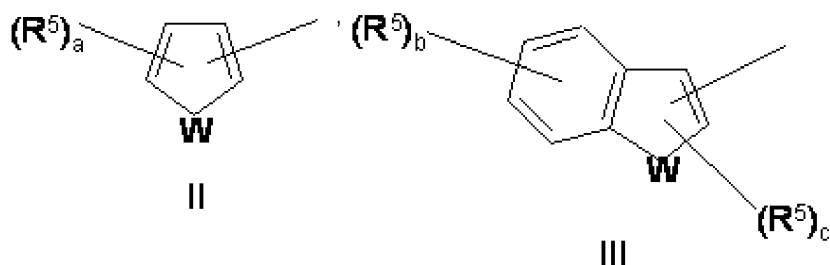
галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-Аг, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-Аг,
 галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)-Аг, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-Аг,
 5 ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціаногетероциклоалк(ен)ілу,
 ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 ацил-гетероциклоалк(ен)ілу, ацил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,
 ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу і -NR¹²R^{12'},
 10 необов'язково заміщеного NR¹²R^{12'}-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного NR¹²R^{12'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 необов'язково заміщеного NR¹²R^{12'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен)ілу; де

R¹² і R^{12'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Аг, Аг-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Аг-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 Аг-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідроксі-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 15 гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,
 галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і
 ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або

R¹² і R^{12'} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене
 20 кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

за умови, що, коли R³ являє собою NR¹²R^{12'}, тоді q дорівнює 0; і

Y є групою формули II, III, IV, V, VI, XXX і XXXI:



де
 лінія є зв'язком, що сполучає групу, представлену Y, з атомом вуглецю;

W являє собою O або S;

T являє собою N, NH або O;

L являє собою N, C або CH;

a дорівнює 0, 1, 2 або 3;

- b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 c дорівнює 0 або 1;
 d дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 e дорівнює 0, 1 або 2;
 f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;
 g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
 h дорівнює 0, 1, 2 або 3;
 j дорівнює 0, 1, 2 або 3, за умови, що, коли Т являє собою атом азоту, тоді j дорівнює 0, 1, 2 або 3; i,
 коли Т являє собою NH або атом кисню, тоді j дорівнює 0, 1 або 2;
 k дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, i
 кожний R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-тіо, Ar-окси, ацилу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галогену, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -CO-NR⁶R^{6'}, ціано, ціано-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -NR⁷R^{7'}, S-R⁸ і -SO₂R⁸, або
 два суміжні R⁵ разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми;
 R⁶ і R^{6'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і Ar;
 R⁷ і R^{7'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar і ацилу; i
 R⁸ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar і -NR⁹R^{9'}, де R⁹ і R^{9'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;
 за умови, що, коли R⁸ являє собою -NR⁹R^{9'}, тоді R⁵ не є -S-R⁸;
 або їх солі;
 за умови, що сполукою формули I не є:
 N-[1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]метансульфонамід;
 N-[1-[(4-фторфеніл)метил]-1H-індол-5-іл]метансульфонамід;
 N-[2,3-дигідро-1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]метансульфонамід;
 N-[1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]-N'-4-хінолінілсечовина;
 N-[1-(фенілметил)-1H-індол-5-іл]-N'-4-хінолінілсечовина або
 1-(1-бензил-5-індолініл)-3-фенілсечовина
 або їх солі.
 2. Сполука за п. 1, де принаймні один з R¹ і R^{1'} являє собою атом водню.
 3. Сполука за будь-яким одним з пп. 1 і 2, де як R¹, так і R^{1'} являють собою атоми водню.
 4. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, де s дорівнює 0.
 5. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3, де s дорівнює 1.
 6. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-5, де R² являє собою атом водню.
 7. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-4, де R² являє собою NO₂ або атом галогену.
 8. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-3 і 5-7, де U являє собою NR¹¹.
 9. Сполука за п. 8, де R¹¹ являє собою атом водню.
 10. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9, де X являє собою CO.
 11. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-9, де X являє собою SO₂.
 12. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-11, де q дорівнює 0.
 13. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-11, де q дорівнює 1.
 14. Сполука за п. 13, де Z являє собою атом кисню.
 15. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-14, де R³ вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ar, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-оксі-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і -NR¹²R^{12'}; за умови, що, коли R³ являє собою NR¹²R^{12'}, тоді q дорівнює 0.
 16. Сполука за п. 15, де R³ являє собою NR¹²R^{12'}, q дорівнює 0 і R¹² і R^{12'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar і Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або R¹² і R^{12'} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми.
 17. Сполука за будь-яким одним з пп. 1-16, де Y має формулу II, III, V, XXX або XXXI.
 18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де Y має формулу II або III і W являє собою атом сірки.
 19. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де Y має формулу XXX і T являє собою атом азоту або атом кисню.
 20. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, де Y має формулу XXXI і L являє собою C або CH.
 21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де кожний R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar-тіо, Ar-окси, галогену і галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або два суміжні R⁵ разом з

ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8- членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми.

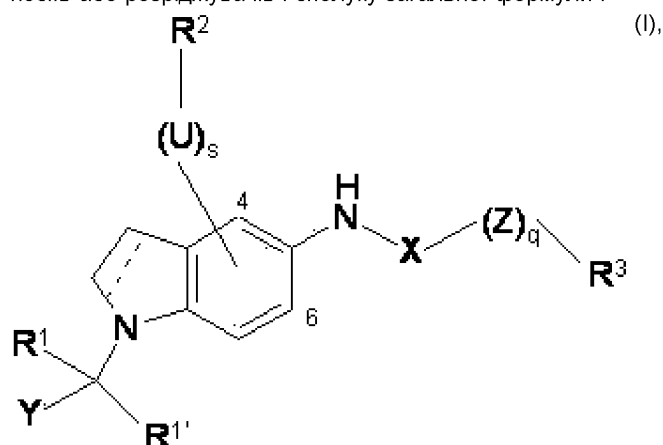
22. Сполука за будь-яким з пп. 1-21, причому вказані сполуки вибрані з групи, що складається з:

N-[4-хлор-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[4-хлор-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
пропілового естеру [1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти;
N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід;
4-фтор-N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бензамід;
N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-тіофен-2-іацетамід;
N-[1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-1,1-діізопропілсечовини;
[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід морфолін-4-карбонової кислоти;
[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід піролідін-1-карбонової кислоти;
2-бензиллоксітилового естеру [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти;
3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-1-метил-1-пропілсечовини;
трет-бутилового естеру [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-С-фенілметансульфонамід;
[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід бутан-1-сульфонової кислоти;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-4-фторбензамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-феноксіяцетамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]амід циклопентанкарбонової кислоти;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-тіофен-2-іацетамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ізонікотинамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-4-диметиламінобензамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-6-трифторметилнікотинамід;
1-трет-бутил-3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]сечовини;
1-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-етилсечовини;
1-бензил-3-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]сечовини;
1-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-фенетилсечовини;
1-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-тіофен-2-ілсечовини;
1-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3-тіофен-3-ілсечовини;
пропілового естеру [1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]карбамінової кислоти;
2,2-диметил-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]пропіонамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід;
2-(4-фторфеніл)-N-[6-нітро-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-6-нітро-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[6-аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[6-аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід;
N-[6-аміно-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2,2-диметилпропіонамід;
N-[6-аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
N-[6-аміно-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[6-аміно-1-(4-фторбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[6-аміно-1-(3-фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[6-бром-1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[6-бром-1-(5-хлортіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(4-хлорбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
3,3-диметил-N-[1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
N-[1-(4-ізопропілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(3-фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-(2-хлор-5-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-[5-(4-хлорфенокси)-1,3-диметил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
3,3-диметил-N-[1-(6-п-толілоксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
N-[1-[6-(4-хлорфенілсульфаніл)піридин-3-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
N-[1-[6-(4-ціанофенокси)піридин-3-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
3,3-диметил-N-[1-(6-трифторметилпіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;

3,3-диметил-N-[1-(3-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
 N-[1-(6-фтор-4H-бензо[1,3]діоксин-8-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
 3,3-диметил-N-[1-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
 3,3-диметил-N-[1-(3-метил-5-фенілізоксазол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
 N-(1-бензо[b]тіофен-2-ілметил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-3,3-диметилбутирамід;
 N-[1-[1-(4-фторфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-3,3-диметилбутирамід;
 3,3-диметил-N-[1-(5-метилтіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
 3,3-диметил-N-[1-(4-пірол-1-ілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]бутирамід;
 N-[1-(4-хлорбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід;
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(4-ізопропілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід;
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(3-фтор-4-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід;
 N-[1-(6-хлорбензо[1,3]діоксол-5-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 N-[1-(3,5-диметил-1-феніл-1H-піразол-4-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 N-[1-(2-хлор-5-трифторметилбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 N-[1-[5-(4-хлорфенокси)-1,3-диметил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 N-[1-[6-(4-ціанофенокси)піридин-3-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(3-метилбензо[b]тіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід;
 N-[1-(6-фтор-4H-бензо[1,3]діоксин-8-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(6-феноксипіридин-3-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід;
 N-(1-бензо[b]тіофен-2-ілметил-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл)-2-(4-фторфеніл)ацетамід;
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-[1-(4-фторфеніл)-5-метил-1H-піразол-4-ілметил]-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід;
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(5-метилтіофен-2-ілметил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід і
 2-(4-фторфеніл)-N-[1-(4-пірол-1-ілбензил)-2,3-дигідро-1H-індол-5-іл]ацетамід або їх фармацевтично прийнятих солей.

23. Фармацевтична композиція, що містить один або декілька фармацевтично прийнятих носіїв або розріджувачів і сполуку за будь-яким з пп. 1-22.

24. Застосування фармацевтичної композиції, що містить один або декілька фармацевтично прийнятих носіїв або розріджувачів і сполуку загальної формули I



де пунктирна лінія є необов'язковим зв'язком;

R¹ і R^{1'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідроксі-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; або

R¹ і R^{1'} разом з атомом вуглецю, до якого вони приєднані, утворюють 3-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1 або 2 гетероатоми; s дорівнює 0 або 1;

U являє собою O, NR¹¹, S, SO₂, SO₂NR¹¹, CO-O або CO-NR¹¹, де R¹¹ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або R² і R¹¹ разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

R² вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, Ar-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацилу, гідроксі-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галогену, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано, ціано-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу;

ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -NO₂, NR¹⁰R^{10'}-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, NR¹⁰R^{10'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і NR¹⁰R^{10'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; де

R¹⁰ і R^{10'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідроксі-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або

R¹⁰ і R^{10'} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

за умови, що, коли R² являє собою NO₂, галоген або ціано, тоді s дорівнює 0; і

за умови, що, коли R² являє собою атом водню або ацил і s дорівнює 1, тоді U являє собою NR¹¹, O або S;

де група -(U)_s-R² пов'язана з положенням 4 або 6 індолу або індоліну;

q дорівнює 0 або 1;

Z являє собою O або S;

X являє собою CO або SO₂; за умови, що q дорівнює 0, коли X являє собою SO₂;

R³ вибраний з групи, що складається з С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гетероциклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, Ar, Ar-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

Ar-гетероциклоалк(ен)ілу, Ar-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

Ar-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

С₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-гетероциклоалк(ен)ілу, Ar-оксі-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-

С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-карбоніл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

С₃₋₈-циклоалк(ен)ілоксикарбоніл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси-карбоніл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідроксі-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідроксигетероциклоалк(ен)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

гідроксі-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, гідроксі-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу,

галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галогенгетероциклоалк(ен)ілу,

галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-Ar, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-Ar,

галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-Ar, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-Ar,

ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-гетероциклоалк(ен)ілу,

ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу, ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ацил-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

ацилгетероциклоалк(ен)ілу, ацил-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу,

ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)іл-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ацил-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілгетероциклоалк(ен)ілу і -NR¹²R^{12'},

необов'язково заміщеного NR¹²R^{12'}-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, необов'язково заміщеного NR¹²R^{12'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

необов'язково заміщеного NR¹²R^{12'}-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; де

R¹² і R^{12'} незалежно вибрані з групи, що складається з водню, С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

Ar-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідроксі-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

гідрокси-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу,

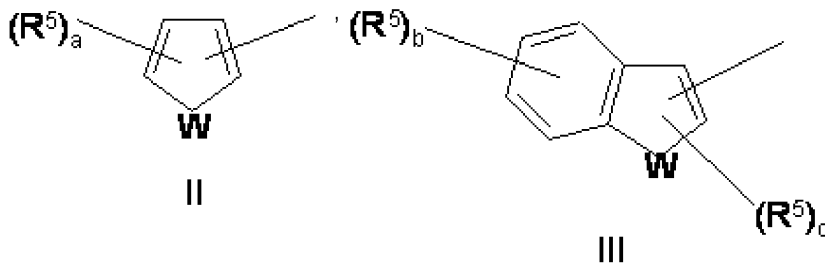
галоген-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і

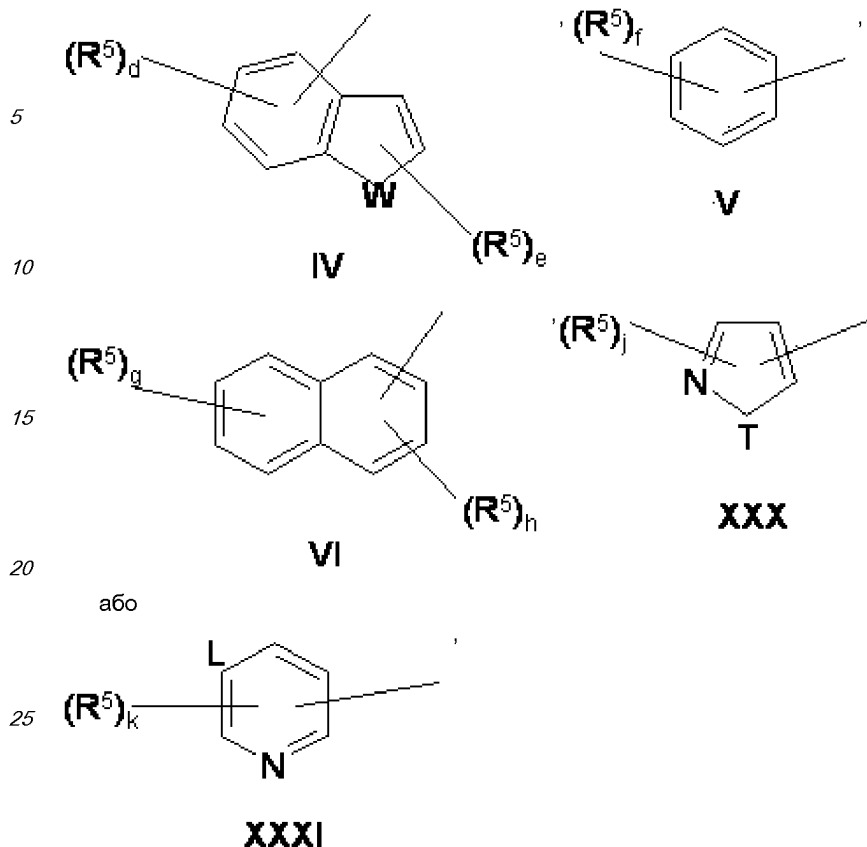
ціано-С₃₋₈-циклоалк(ен)іл-С₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, або

R¹² і R^{12'} разом з атомом азоту, до якого вони приєднані, утворюють 4-8-членне насичене або ненасичене кільце, яке необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми;

за умови, що, коли R³ являє собою NR¹²R^{12'}, тоді q дорівнює 0; і

Y являє собою групу формули II, III, IV, V, VI, XXX і XXXI:





- де
- лінія є зв'язком, що сполучає групу, представлену Y, з атомом вуглецю;
- W являє собою O або S;
- T являє собою N, NH або O;
- L являє собою N, C або CH;
- a дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- b дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
- c дорівнює 0 або 1;
- d дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- e дорівнює 0, 1 або 2;
- f дорівнює 0, 1, 2, 3, 4 або 5;
- g дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4;
- h дорівнює 0, 1, 2 або 3;
- j дорівнює 0, 1, 2 або 3, за умови, що, коли T являє собою атом азоту, тоді j дорівнює 0, 1, 2 або 3; i,
- коли T являє собою NH або атом кисню, тоді j дорівнює 0, 1 або 2;
- k дорівнює 0, 1, 2, 3 або 4, i
- кожний R⁵ незалежно вибраний з групи, що складається з C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar, Ar-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar-тіо, Ar-окси, ацилу, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілокси, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілокси, галогену, галоген-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, галоген-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -CO-NR⁶R⁶ⁱ, ціано, ціано-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, ціано-C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, -NR⁷R⁷ⁱ, S-R⁸ і -SO₂R⁸, або
- два суміжні R⁵ разом з ароматичною групою, до якої вони приєднані, утворюють 4-8-членне кільце, яке необов'язково містить один або два гетероатоми;
- R⁶ і R⁶ⁱ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу і Ar;
- R⁷ і R⁷ⁱ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar і ацилу; i
- R⁸ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, Ar і -NR⁹R⁹ⁱ, де R⁹ і R⁹ⁱ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу, C₃₋₈-циклоалк(ен)ілу і C₃₋₈-циклоалк(ен)іл-C₁₋₆-алк(ен/ін)ілу; за умови, що, коли R⁸ являє собою -NR⁹R⁹ⁱ, тоді R⁵ не є -S-R⁸, або її солі,
- для підвищення іонного потоку в калієвому каналі ссавця, такого як людина.

25. Застосування за п. 24 для профілактики, лікування або інгібування розладу або стану, чутливого до підвищеного іонного потоку в калієвому каналі, причому такий розлад або стан є переважно розладом або станом центральної нервової системи.

26. Застосування за п. 25, яке відрізняється тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з судомних нападів, таких як конвульсії, епілепсія та епілептичний статус.

27. Застосування за п. 25, яке відрізняється тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з розладів, пов'язаних з невропатичним болем і з мігренню, таких як алодинія, гіпералгічний біль, фантомний біль, невропатичний біль, пов'язаний з діабетичною невропатією, і невропатичний біль, пов'язаний з мігренню.

28. Застосування за п. 25, яке відрізняється тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з тривожних розладів, таких як тривога, генералізований тривожний розлад, панічна тривога, obsесивно-компульсивний розлад, соціальна фобія, страх діяльності, посттравматичний стресовий розлад, гостра стресова реакція, розлади адаптації, іпохондричні розлади, страх розлуки, агорафобія, специфічні фобії, тривожний розлад, пов'язаний із загальним станом здоров'я, та тривожний розлад, викликаний речовинами.

29. Застосування за п. 25, яке відрізняється тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається з нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, хорея Гентінгтона, розсіяний склероз, аміотрофічний бічний склероз, індуковані СНІДом енцефалопатії та інші пов'язані з інфекціями енцефалопатії, викликані вірусами коревої краснухи, герпесвірусами, бореліями і невідомими патогенами, хвороба Крейтцфельда-Якоба, хвороба Паркінсона, викликані травмою нейродегенерації.

30. Застосування за п. 25, яке відрізняється тим, що розлад або стан вибраний з групи, що складається із станів нейрональної гіперчутливості, таких як ті, що виникають при синдромі медикаментозної відміни або при інтоксикації.

Офіційний бюлетень "Промислова власність". Книга 1 "Винаходи, корисні моделі, топографії інтегральних мікросхем", 2007, N 13, 27.08.2007. Державний департамент інтелектуальної власності Міністерства освіти і науки України.