



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113189** (13) **C2**
(51) МПК (2016.01)

C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/00
A61P 25/00
A61P 29/00
A61P 35/00
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: **а 2014 07125**
(22) Дата подання заявки: **08.02.2013**
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: **26.12.2016**
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **12156298.7**
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: **21.02.2012**
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: **EP**
(41) Публікація відомостей про заявку: **27.10.2014, Бюл.№ 20**
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: **26.12.2016, Бюл.№ 24**
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: **РСТ/EP2013/052523, 08.02.2013**

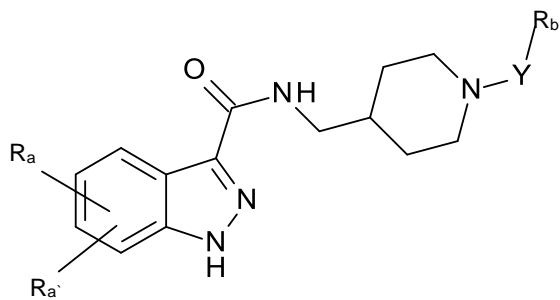
(72) Винахідник(и):
Алісі Марія Алессандра (ІТ),
Каццолла Нікола (ІТ),
Гарофало Барбара (ІТ),
Фурлотті Гвідо (ІТ),
Магаро Габріель (ІТ),
Омбрато Розелла (ІТ),
Манчіні Франческа (ІТ)
(73) Власник(и):
АЦЬЕНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ
ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А.,
Viale Amelia, 70, I-00181 Roma, Italy (IT)
(74) Представник:
Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:
US 2011112161 A1, 12.05.2011
WO 2004074275 A1, 02.09.2004
WO 2004101548 A1, 25.11.2004
EP 0829474 A1, 18.03.1998

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 1Н-ІНДАЗОЛ-3-КАРБОКСАМІДНИХ СПОЛУК ЯК ІНГІБІТОРІВ ГЛІКОГЕНСИНТАЗА-КІНАЗИ 3-БЕТА

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нового застосування 1Н-індазол-3-карбоксамідних сполук як інгібіторів глікогенсинтаза-кінази 3-бета (GSK-3 β)

UA 113189 C2



та їх застосування у лікуванні GSK-3 β -пов'язаних розладів, таких як, наприклад, (i) інсулінорезистентні розлади; (ii) нейродегенеративні захворювання; (iii) розлади настрою; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади; (vi) запалення, (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади.

ГАЛУЗЬ ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до нового застосування 1Н-індазол-3-карбоксамідних сполук, що діють як інгібітори глікоген-синтаза-кінази 3 бета (GSK-3 β) та до їх застосування у лікуванні GSK-3 β -зв'язаних розладів, таких як (i) інсуліно-резистентні розлади; (ii) нейродегенеративні захворювання; (iii) розлади настрою; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади; (vi) запалення, (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

Протеїнкінази складають велике сімейство структурно зв'язаних ферментів, які переносять фосфатні групи з високоенергетичних донорських молекул (таких як аденозин трифосфат, АТФ) до специфічних субстратів, звичайно білків. Після фосфорилування, субстрат піддається функціональній зміні, шляхом якої кінази можуть модулювати різні біологічні функції.

Загалом, протеїнкінази можуть бути розділені на декілька груп у відповідності із субстратом, який фосфорилується. Наприклад, серін/треонін кіназа фосфорилує гідроксильну групу на бічному ланцюзі серінової або треонінової амінокислоти.

Глікоген-синтаза-кінази 3 (GSK-3) являють собою конститутивно активні багатфункціональні ферменти, досить нещодавно відкриті, що належать до серін/треонін кіназної групи.

Людські GSK-3 кодуються двома різними та незалежними генами, які ведуть до GSK-3 α та GSK-3 β білків, з молекулярними масами приблизно 51 та 47 кДа, відповідно. Дві ізоформи мають майже ідентичні послідовності у їх кіназних доменах, у той час як зовні кіназного домену, їх послідовності суттєво відрізняються (Benedetti et al., *Neuroscience Letters*, 2004, 368, 123-126). GSK-3 α являє собою багатфункціональну протеїн-серін-кіназу та GSK-3 β являє собою серін-треонін-кіназу.

Було знайдено, що GSK-3 β широко експресуються у всіх тканинах, з широко розповсюдженою експресією у мозку дорослих, що передбачає фундаментальну роль у нейрональних сигнальних шляхах (Grimes and Jope, *Progress in Neurobiology*, 2001, 65, 391-426). Інтерес у глікоген-синтаза-кіназах 3 виникає з їх ролі у різних фізіологічних шляхах, таких як, наприклад, метаболізм, клітинний цикл, генна експресія, ембріональний розвиток, онкогенез та нейропротекція (Geetha et al., *British Journal Pharmacology*, 2009, 156, 885-898).

GSK-3 β спочатку була ідентифікована завдяки її ролі у регулюванні глікоген-синтази для перетворення глюкози у глікоген (Embi et al., *Eur J Biochem*, 1980, 107, 519-527). GSK-3 β показала високий ступінь специфічності до глікоген-синтази.

Діабет типу 2 був першим хворобливим станом, пов'язаним з GSK-3 β , завдяки її негативному регулюванню деяких аспектів інсулінового сигнального шляху. У зазначеному шляху 3-фосфоінозитид-залежна протеїн-кіназа 1 (PDK-1) активує PKB, який у свою чергу інактивує GSK-3 β . Ця інактивація GSK-3 β веде до дефосфорилування та активації глікоген-синтази, що сприяє синтезу глікогену (Cohen et al., *FEBS Lett.*, 1997, 410, 3-10). Більше того, селективні інгібітори GSK-3 β , як очікується, посилюють інсулінове сигналювання у скелетних м'язах перед-діабетичних інсулін-резистентних щурів, таким чином роблячи GSK-3 β привабливою ціллю для лікування інсулінової резистентності у скелетних м'язах у перед-діабетичному стані (Dokken et al., *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 288, E1188-E1194).

Також знайдено, що GSK-3 β є потенційною лікарською ціллю у інших патологічних станах через інсуліно-резистентні розлади, такі як синдром X, ожиріння та синдром полікістозу яєчників (Ring DB et al., *Diabetes*, 2003, 52: 588-595).

Було знайдено, що GSK-3 β залучена у аномальне фосфорилування патологічного тау (tau) у хворобі Альцгеймера (Hanger et al., *Neurosci. Lett.*, 1992, 147, 58-62; Mazanetz and Fischer, *Nat Rev Drug Discov.*, 2007, 6, 464-479; Hong and Lee, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 19547-19553). Більше того, доведено, що рання активація GSK-3 β , спричинена аполіпропротеїном ApoE4 та β -амілоїдом, могла б привести до апоптозу та тау гіперфосфорилування (Cedazo-Minguez et al., *Journal of Neurochemistry*, 2003, 87, 1152-1164). Серед інших аспектів хвороби Альцгеймера, було повідомлене про значимість активації GSK-3 β на молекулярному рівні (Hernandez and Avila, *FEBS Letters*, 2008, 582, 3848-3854).

Більше того, було продемонстровано, що GSK-3 β залучена у генезис та підтримання нейродегенеративних змін, пов'язаних з хворобою Паркінсона (Duka T. et al., *The FASEB Journal*, 2009; 23, 2820-2830).

Відповідно до цих експериментальних спостережень, інгібітори GSK-3 β можуть знайти застосування у лікуванні невропатологічних наслідків та когнітивного дефіциту та дефіциту уваги, пов'язаних з тауопатіями; хвороби Альцгеймера; хвороби Паркінсона; хвороби Гентінгтона (залучення GSK-3 β у такі дефіцити та захворювання розкрито у Meijer L. et al.,

TRENDS Pharm Sci, 2004; 25, 471-480); деменції, такої як, не обмежуючись наведеними, судинна деменція, післятравматична деменція, деменція, спричинена менінгітом та подібних; гострого інсульту; травматичних ушкоджень; цереброваскулярних інсультів; травми головного мозку та спинного мозку; периферичних невропатій; ретинопатій та глаукоми (залучення GSK-3 β у такі стани розкриті у WO 2010/109005).

Лікування спінальних нейродегенеративних розладів, таких як бічний аміотрофічний склероз, розсіяний склероз, спінальна м'язова атрофія та нейродегенерація через ураження спинного мозку, як також було виявлене у деяких дослідженнях, пов'язане з інгібуванням GSK-3 β , таких як, наприклад, у Calderó J. et al., "Lithium prevents excitotoxic cell death of motoneurons in organotypic slice cultures of spinal cord", Neuroscience. 2010 Feb 17;165(4):1353-69, Léger B. et al., "Atrogin-1, MuRF1, and FoXO, as well as phosphorylated GSK-3 β and 4E-BP1 are reduced in skeletal muscle of chronic spinal cord-injured patients", Muscle Nerve, 2009 Jul; 40(1):69-78, та Galimberti D. et al., "GSK3 β genetic variability in patients with Multiple Sclerosis", Neurosci Lett. 2011 Jun 15;497(1):46-8.

Крім того, GSK-3 β пов'язана з розладами настрою, такими як біполярні розлади, депресія та шизофренія.

Інгібування GSK-3 β може бути важливою терапевтичною ціллю стабілізаторів настрою, та регулювання GSK-3 β може бути залучене у терапевтичні ефекти інших лікарських засобів, що використовуються у психіатрії. Дисрегульована GSK-3 β у розладі настрою, біполярному розладі, депресії та шизофренії могла мати множинні ефекти, які могли ослаблювати нейрональну пластичність, такі як модулювання нейрональної архітектури, нейрогенез, генна експресія та здатність нейронів відповідати на стресові, потенційно летальні стани (Jope and Roh, Curr. Drug Targets, 2006, 7, 1421-1434).

Роль GSK-3 β у розладі настрою висвітлена дослідженнями літію та вальпроату (Chen et al., J. Neurochem., 1999, 72, 1327-1330; Klein and Melton, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1996, 93, 8455-8459), обидва з яких є інгібіторами GSK-3 β та використовуються для лікування розладів настрою. Також існують повідомлення з генетичної області, що підтримують роль GSK-3 β у хворобливій фізіології біполярного розладу (Gould, Expert. Opin. Ther. Targets, 2006, 10, 377-392).

Повідомлялося про зниження AKT1 білкових рівнів та їх фосфорилування GSK-3 β при Серіні-9 у периферичних лімфоцитах та мізках індивідумів з шизофренією. Відповідно, ця знахідка підтримує свідчення того, що зміни у AKT1-GSK-3 β сигналюванні роблять свій внесок у патогенез шизофренії (Emamian et al., Nat Genet, 2004, 36, 131-137).

Крім того, роль GSK-3 β у раку є загально визнаним явищем.

Потенціал невеликих молекул, які інгібують GSK-3 β , доведений для деяких специфічних лікувань раку (Jia Luo, Cancer Letters, 2009, 273, 194-200). GSK-3 β експресія та активація пов'язані з прогресування раку передміхурової залози (Rinnab et al., Neoplasia, 2008, 10, 624-633) та інгібування GSK3 β також запропоноване як специфічна ціль для раку підшлункової залози (Garcea et al., Current Cancer Drug Targets, 2007, 7, 209-215) та раку яєчників (Qi Cao et al., Cell Research, 2006, 16 671-677). Сильне інгібування GSK-3 β у раку клітин ободової та прямої кишки активує p53-залежний апоптоз та антагонізує ріст пухлини (Ghosh et al., Clin Cancer Res 2005, 11, 4580-4588).

Визначення функціональної ролі GSK-3 β у MLL-асоційованій лейкемії дає висновок, що GSK-3 β інгібування може бути багатообіцяючою терапією, яка є селективною для трансформованих клітин, які залежать від HOX надекспресування (Birch et al., Cancer Cell, 2010, 17, 529-531).

GSK-3 β залучена у численні запальні сигнальні шляхи, наприклад, серед інших GSK-3 β інгібування, як показано, спричиняє секрецію протизапального цитокіну IL-10. У відповідності з цією знахідкою, GSK-3 β інгібітори могли б бути корисними у регулюванні пригнічення запалення (G. Klammer et al., Current Medicinal Chemistry, 2010, 17(26), 2873-2281, Wang et al., Cytokine, 2010, 53, 130-140).

GSK-3 β інгібування, як також показано, пом'якшують викликану кокаїном поведінку у мишей. Введення кокаїну мишам, при попередньому лікуванні інгібітором GSK-3 β , показало, що фармакологічне інгібування GSK3 зменшувало як гострі поведінкові реакції на кокаїн, так і тривалі нейроадаптації, викликані повторним введенням кокаїну (Cocaine-induced hyperactivity and sensitization are dependent on GSK3, Miller JS et al. Neuropharmacology. 2009 Jun; 56(8):1116-23, Epub 2009 Mar 27).

Роль GSK-3 β у розвитку деяких форм епілептичних нападів продемонстрована у деяких дослідженнях, які роблять висновок про те, що інгібування GSK-3 β може бути шляхом для лікування епілепсії (Novel glycogen synthase kinase 3 and ubiquitination pathways in progressive

myoclonus epilepsy, Lohi H et al., Hum Mol Genet. 2005 Sep 15;14(18):2727-36 та Hyperphosphorylation and aggregation of Tau in laforin-deficient mice, an animal model for Lafora disease, Puri R et al., J Biol Chem. 2009 Aug 21;284(34):22657-63).

5 Взаємозв'язок між GSK-3 β інгібуванням та лікуванням болю продемонстрований Martins DF et al. у "The antinociceptive effects of AR-A014418, a selective inhibitor of glycogen synthase kinase-3 beta, in mice", J. Pain, 2011 Mar;12(3):315-22.

Огляд стосовно GSK-3 β , її функцій, її терапевтичного потенціалу та її можливих інгібіторів представлений у "GSK-3 β : role in therapeutic landscape and development of modulators" (S. Phukan et al., British Journal of Pharmacology (2010), 160, 1-19).

10 WO 2004/014864 розкриває 1H-індазол-3-карбоксамідні сполуки як інгібітори селективних циклін-залежних кіназ (CDK). Такі сполуки, як визначено, є корисними у лікуванні раку через механізм, опосередкований CDK₂, та нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера, через механізм, опосередкований CDK₅, та як противірусний та протигрибковий засіб, через механізм, опосередкований CDK₇, CDK₈ та CDK₉.

15 Циклін-залежні кінази (CDK) являють собою серін/треонін кінази, спочатку виявлені за їх роль у регулюванні клітинного циклу. CDK є також залученими у регулювання транскрипції, мРНК процесинг та диференціацію нервових клітин. Такі кінази активуються тільки після їх взаємодії та зв'язування з регуляторними субодинами, а саме циклінами.

20 Більше того, 1H-індазол-3-карбоксамідні сполуки також описані як знеболюючі засоби у лікуванні хронічного та невропатичного болю (дивись, наприклад, WO 2004/074275 та WO 2004/101548) та як антагоністи 5-HT₄ рецептору, корисні у лікуванні шлунково-кишкових розладів, розладів центральної нервової системи та серцево-судинних розладів (дивись, наприклад, WO 1994/10174).

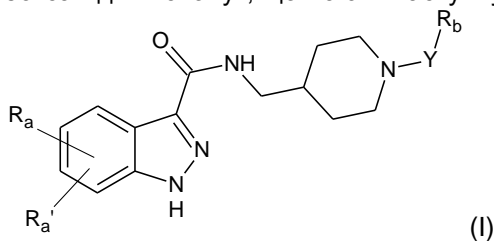
КОРОТКИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

25 Так як тільки нещодавно GSK-3 β було відкрито як фармакологічну ціль, існує велика необхідність у пошуку сполук, які селективно інгібують GSK-3 β .

Заявник неочікувано виявив, що 1H-індазол-3-карбоксамідні сполуки формули (I) здатні інгібувати GSK-3 β та мають дуже високу афінність до GSK-3 β у порівнянні з іншими кіназами. Таким чином, зазначені сполуки здатні селективно інгібувати GSK-3 β .

30 Відповідно, корисні сполуки у відповідності з даним винаходом здатні селективно інгібувати активність GSK-3 β та, тому, є корисними для лікування патологічних станів, що виникають з неконтрольованої активації та/або надекспресії GSK-3 β , вибраних з групи, що включають (i) інсуліно-резистентні розлади, такі як діабет типу 2, синдром X, ожиріння та синдром полікістозу яєчників; (ii) нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Гентінгтона та спінальні нейродегенеративні розлади; (iii) розлади настрою, такі як біполярні розлади та депресивні розлади; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади, такі як рак передміхурової залози, підшлункової залози, яєчників та рак ободової та прямої кишки та MLL-асоційована лейкемія; (vi) запалення; (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади.

40 Далі, у першому аспекті, даний винахід відноситься до застосування 1H-індазол-3-карбоксамідних сполук, що мають наступну загальну формулу (I)



у якій

45 R_a та R_{a'}, що є однаковими або відрізняються один від іншого, являють собою атом водню; атом галогену; C₁-C₆ алкільну, C₂-C₆ алкенільну, C₂-C₆ алкінільну та C₁-C₆ алкокси групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси група, -NH₂, та C₁-C₃ алкокси група; карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що включає від 3 до 12 членів, необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси група, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкокси група, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR₁ та -C(O)NR₁R₂;

50 Y являє собою зв'язок, C₁-C₆ алкільну, C₂-C₆ алкенільну або C₂-C₆ алкінільну групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси група, -NH₂ та C₁-C₃ алкокси група;

R_b являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що

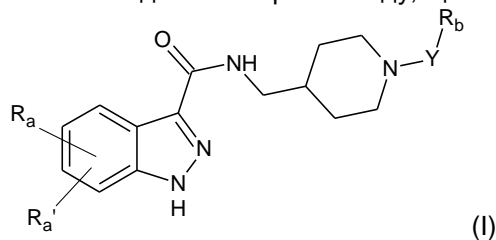
включає від 3 до 12 членів, заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: галоген, гідрокси група, нітро група, ціано група, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси група, бензилокси група, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкеніл та $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкініл, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{Z-C(O)OH}$, $-\text{Z-C(O)OR}_1$ та $-\text{Z-C(O)NR}_1\text{R}_2$, де Z являє собою σ -зв'язок або $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкіл;

5 R_1 та R_2 незалежно являють собою атом водню, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкільну групу, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенільну групу, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкінільну групу та фенільну групу;

та їх солей приєднання з фармакологічно прийнятними органічними та неорганічними кислотами та основами;

10 для лікування захворювання, що виникає з неконтрольованої активації та/або надекспресії GSK-3 β , вибраного з групи, що складається з таких як: (i) інсуліно-резистентні розлади, такі як діабет типу 2, синдром X, ожиріння та синдром полікістозу яєчників; (ii) нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Гентінгтона та спінальні нейродегенеративні розлади; (iii) розлади настрою, такі як біполярні розлади та депресивні розлади; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади, такі як рак передміхурової залози, підшлункової залози, яєчників, та рак ободової та прямої кишки та MLL-асоційована лейкемія; (vi) запалення; (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади.

20 У другому аспекті, даний винахід відноситься до способу лікування патологічного стану, що виникає з неконтрольованої активації та/або надекспресії GSK-3 β , вибраного з групи, що складається з таких як: (i) інсуліно-резистентні розлади, такі як діабет типу 2, синдром X, ожиріння та синдром полікістозу яєчників; (ii) нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Гентінгтона та спінальні нейродегенеративні розлади; (iii) розлади настрою, такі як біполярні розлади та депресивні розлади; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади, такі як рак передміхурової залози, підшлункової залози, яєчників та рак ободової та прямої кишки та MLL-асоційована лейкемія; (vi) запалення; (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади, шляхом введення людині, яка потребує такого лікування, ефективної кількості 1H-індазол-3-карбоксаміду, що має наступну загальну формулу (I)



30 у якій

R_a та $\text{R}_{a'}$, що є однаковими або відрізняються один від іншого, являють собою атом водню; атом галогену; $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкільну, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенільну, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінільну та $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси, $-\text{NH}_2$, та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси; карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що включає від 3 до 12 членів, необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, $-\text{NR}_1\text{R}_2$, $-\text{C(O)OH}$, $-\text{C(O)OR}_1$ та $-\text{C(O)NR}_1\text{R}_2$;

40 Y являє собою зв'язок, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкільну, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенільну або $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкінільну групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси, $-\text{NH}_2$, та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси;

R_b являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що включає від 3 до 12 членів, заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: галоген, гідрокси, нітро, ціано, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси, бензилокси, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкеніл, та $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкініл, $-\text{NHSO}_2\text{CH}_3$, $-\text{SO}_2\text{NH}_2$, $-\text{Z-C(O)OH}$, $-\text{Z-C(O)OR}_1$ та $-\text{Z-C(O)NR}_1\text{R}_2$, де Z являє собою σ -зв'язок або $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ алкіл;

45 R_1 та R_2 незалежно являють собою атом водню, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкільну групу, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенільну групу, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкінільну групу та фенільну групу;

та його солей приєднання з фармакологічно прийнятними органічними та неорганічними кислотами та основами.

50 Даний винахід також включає проліки, стереоізомери та енантіомери сполук формули (I), описаних вище.

Деякі сполуки, що попадають у обсяг представленої вище формули (I), є новими, тобто ніколи не були розкриті та проілюстровані у надрукованій публікації до дати подачі даної заявки.

Відповідно, у третьому аспекті, даний винахід відноситься до 1H-індазол-3-карбоксамідних

сполук формули:

- N-([1-(2,4-дихлорбензил)піперидин-4-іл]метил)-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід та
- N-([1-[4-(бензилокси)бензил]піперидин-4-іл]метил)-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід.

ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

5 По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₁₋₆ алкіл", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, втор-пентил, 3-пентил, ізо-пентил, нео-пентил, н-гексил, втор-гексил та нео-гексил.

10 По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₁₋₄ алкіл", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 1 до 4 атомів вуглецю, таку як метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил та трет-бутил.

По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₁₋₃ алкіл", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 1 до 3 атомів вуглецю, таку як метил, етил, пропіл та ізопропіл.

15 По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₂₋₆ алкеніл", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 2 до 6 атомів вуглецю та щонайменше один подвійний зв'язок, таку як етеніл (вініл), 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, бутеніл, пентеніл та гексеніл.

20 По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₂₋₄ алкеніл", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 2 до 4 атомів вуглецю та щонайменше один подвійний зв'язок, таку як етеніл (вініл), 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл та бутеніл.

25 По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₂₋₆ алкініл", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 2 до 6 атомів вуглецю та щонайменше один потрійний зв'язок, таку як етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл (пропаргіл), бутиніл, пентиніл та гексиніл.

30 По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₂₋₄ алкініл", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкільну групу, що має від 2 до 4 атомів вуглецю та щонайменше один потрійний зв'язок, таку як етиніл, 1-пропініл, 2-пропініл (пропаргіл) та бутиніл.

По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₁₋₆ алкокси", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкокси групу, що має від 1 до 6 атомів вуглецю, таку як метокси, етокси, н-пропокси, ізо-пропокси, н-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, втор-пентокси, ізопентокси та н-езилокси група.

35 По всьому даному опису та наступним пунктам формули винаходу, "C₁₋₃ алкокси", як передбачається, показує лінійну або розгалужену алкокси групу, що має від 1 до 3 атомів вуглецю, таку як метокси, етокси, н-пропокси та ізо-пропокси група.

У відповідності з кращим варіантом втілення даного винаходу, значення R_a, R_a^{*}, R_b та Y формули (I), представлені вище, розкриті у цьому описі нижче.

40 Переважно, R_a та R_a^{*}, що є однаковими або відрізняються один від іншого, являють собою атом водню; атом галогену, вибраний з хлору, бромов та йоду; C₁-C₆ алкільну та C₁-C₆ алкокси групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси група, -NH₂, або C₁-C₃ алкокси група; карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має від 4 до 10 членів, необов'язково

45 заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси група, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкокси група, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR₁ та -C(O)NR₁R₂.

Більш переважно, R_a та R_a^{*}, що є однаковими або відрізняються один від іншого, являють собою атом галогену, вибраний з хлору та бромов; C₁-C₆ алкільну групу; C₁-C₆ алкокси групу; або

50 карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має від 5 до 6 членів, необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: галоген, гідрокси група, C₁-C₆ алкіл, C₁-C₆ алкокси група, -NR₁R₂ та -C(O)OH.

Головним чином, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або

55 ароматичне, що має 5 або 6 членів, вибирають з таких як: феніл, піридин, піримідин, піразин, піридазин, пірол, фуран, тіофен, оксазол, ізоксазол, тіазол, ізотіазол, 2H-піран, циклогексил, циклопентил, піперидин, піперазин.

Навіть більш переважно, R_a та R_a^{*}, що є однаковими або відрізняються один від іншого, являють собою атом бромов, C₁-C₃ алкокси групу; або ароматичне карбоциклічне або

60 гетероциклічне кільце, що має 6 членів, необов'язково заміщене одним або двома замісниками,

вибраними з групи, що складається з таких як: галоген, гідрокси група, C_1-C_3 алкіл, C_1-C_3 алкокси група, $-NR_1R_2$ та $-C(O)OH$.

У кращому варіанті втілення, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має 6 членів, вибирають з таких як: феніл, піридин, піримідин, піразин, піридазин, 2H-піран, циклогексил, піперидин, піперазин.

У навіть більш кращому варіанті втілення, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має 6 членів, вибирають з таких як: феніл, піридин, піримідин, 2H-піран, циклогексил.

Переважно, Y являє собою зв'язок, C_1-C_6 алкільну групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідрокси група, $-NH_2$, та C_1-C_3 алкокси група.

Більш переважно, Y являє собою C_1-C_6 алкільну групу.

Навіть більш переважно, Y являє собою C_1-C_3 алкільну групу.

Переважно, R_b являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має від 4 до 10 членів, заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: галоген, гідрокси група, нітро група, ціано група, $-CF_3$, C_1-C_6 алкокси група, бензилокси група, C_1-C_4 алкіл, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-Z-C(O)OH$, $-Z-C(O)OR_1$ та $-Z-C(O)NR_1R_2$, де Z являє собою σ -зв'язок або (C_1-C_3) алкіл.

Більш переважно, R_b являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має від 5 до 6 членів, заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: галоген, гідрокси, нітро, $-CF_3$, C_1-C_6 алкокси, бензилокси, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-Z-C(O)OH$ та $-Z-C(O)OR_1$, де Z являє собою σ -зв'язок або (C_1-C_3) алкіл.

Головним чином, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має 5 або 6 членів, вибирають з таких як: феніл, піридин, піримідин, піразин, піридазин, морфолін, пірол, фуран, тіофен, оксазол, ізоксазол, тіазол, ізотіазол, 1-окса-2,4-діазол, 2H-піран, циклогексил, циклопентил піперидин, піперазин.

Навіть більш переважно, R_b являє собою ароматичне карбоциклічне кільце, що має 6 членів, заміщене одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з таких як: галоген, гідрокси група, нітро група, $-CF_3$, C_1-C_3 алкокси група та бензилокси група.

У кращому варіанті втілення, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має 6 членів, вибирають з таких як: феніл, піридин, піримідин, піразин, піридазин, морфолін, 2H-піран, циклогексил, піперидин, піперазин.

У навіть більш кращому варіанті втілення, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має 6 членів, вибирають з таких як: феніл, піридин, піримідин, морфолін, 2H-піран, циклогексил.

У навіть більш кращому варіанті втілення, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має 5 членів, вибирають з таких як: фуран, тіофен, тіазол, оксазол, та 1-окса-2,4-діазол.

Переважно, R_1 та R_2 незалежно являють собою атом водню, C_1-C_4 алкільну групу або фенільну групу.

Більш переважно, R_1 та R_2 являють собою незалежно C_1-C_3 алкільну групу.

Навіть більш переважно, R_1 та R_2 обидва являють собою метильну групу.

Переважно, зазначене карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що має від 5 до 6 членів, вибирають з групи, що складається з таких як: феніл, циклогексан, циклопентан, піридин, піразин, піримідин, піридазин, піперидин, піперазин, фуран, тіофен, пірол, піролідін, імідазол, морфолін, тіазол, тіазолідін, тіадіазол, тіадіазолідін, оксазол, оксазолідін, ізоксазол, ізоксазолідін, піразол.

Більш переважно, зазначене карбоциклічне кільце являє собою феніл та зазначене гетероциклічне кільце являє собою піридин, оксазол, імідазол та пірол.

Сполуки, корисні у даному винаході, переважно використовують у вигляді солей з фармакологічно прийнятними органічними та неорганічними кислотами або основами.

Переважно, фармакологічно прийнятні органічні кислоти вибирають з групи, що складається з таких як: щавлева, малеїнова, метансульфонова, паратолуолсульфонова, бурштинова, лимонна, яблучна, винна, молочна кислота.

Переважно, фармакологічно прийнятні органічні основи вибирають з групи, що складається з таких як: трометамін, лізин, аргінін, гліцин, аланін та етаноламін.

Переважно, фармакологічно прийнятні неорганічні кислоти вибирають з групи, що складається з таких як: соляна, бромистоводнева, фосфорна та сірчана кислота.

Переважно, фармакологічно прийнятні неорганічні основи вибирають з групи, що

складається з таких як: гідроксид або карбонат лужного або лужноземельного металів, таких як натрій, калій та кальцій.

Даний винахід також включає застосування проліків, стереоізомерів та енантіомерів сполук формули (I), описаних вище.

5 Як використано у цьому описі, термін "проліки" відноситься до агенту, який перетворюється у вихідний лікарський засіб *in vivo* шляхом деякого фізіологічного хімічного процесу (наприклад, проліки при приведенні до фізіологічного pH перетворюються у бажану лікарську форму). Проліки часто є корисними, тому що, у деяких випадках, вони можуть бути легше введені, ніж вихідний лікарський засіб. Наприклад, вони можуть бути біодоступними шляхом перорального введення, в той час як вихідні сполуки ні. Проліки також можуть мати покращену розчинність у фармакологічних композиціях у порівнянні з вихідним лікарським засобом. Приклад проліків, без обмеження, включає сполуку даного винаходу, де вона вводиться у вигляді складного ефіру ("проліки") для полегшення переходу через клітинну мембрану, де розчинність у воді не є бажаною, але потім проліки метаболічно гідролізуються до карбонової кислоти всередині клітини, де розчинність у воді є бажаною.

15 Проліки мають багато корисних властивостей. Наприклад, проліки можуть бути більш розчинними у воді, ніж кінцевий лікарський засіб, таким чином, полегшуючи внутрішньовенне введення лікарського засобу. Проліки також можуть мати вищий рівень пероральної біодоступності, ніж кінцевий лікарський засіб. Після введення, ці проліки ферментативно або хімічно розщеплюються для доставки кінцевого лікарського засобу у кров або тканину.

20 Складноефірні проліки сполук, розкриті у цьому описі, специфічно розглянуті. Складний ефір може бути утворений з функціональної групи карбонової кислоти, зв'язаної зі сполукою формули (I), представленої вище, шляхом введення у реакцію зі спиртом або фенолом. Альтернативно, складний ефір може бути утворений з гідроксильної функціональної групи, зв'язаної зі сполукою формули (I), представленої вище, шляхом введення у реакцію з карбоною кислотою або амінокислотою. Не передбачаючи введення обмеження, складний ефір може являти собою алкільний складний ефір, арильний складний ефір або гетероарильний складний ефір. Термін алкіл приймає значення, в основному зрозуміло спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки, та відноситься до лінійного, розгалуженого або циклічного алкільних залишків. C₁₋₆алкільні складні ефіри є особливо корисними, коли алкільна частина складного ефіру має від 1 до 6 атомів вуглецю та включає, не обмежуючись наведеними, метил, етил, пропіл, ізопропіл, н-бутил, втор-бутил, ізо-бутил, трет-бутил, ізомери пентилу, ізомери гексилу, циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, та їх комбінації, що мають 1-6 атомів вуглецю.

35 Сполуки даного винаходу у відповідності з формулою (I), представленою вище, можуть бути використані для лікування патологічного стану, що виникає з неконтрольованої активації та/або надекспресії GSK-3β, вибраного з групи, що складається з таких як: (i) інсуліно-резистентні розлади; (ii) нейродегенеративні захворювання; (iii) розлади настрою; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади; (vi) запалення; (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади.

40 Головним чином, інсуліно-резистентні розлади являють собою діабет типу 2, синдром X, ожиріння та синдром полікістозу яєчників.

45 Головним чином, гострі та хронічні нейродегенеративні захворювання являють собою хворобу Паркінсона, хворобу Альцгеймера, хворобу Гентінгтона та спінальні нейродегенеративні розлади.

Переважно, спінальні нейродегенеративні розлади являють собою аміотрофічний бічний склероз, розсіяний склероз, спінальну м'язову атрофію та нейродегенерацію через ураження спинного мозку.

50 Головним чином, розлади настрою являють собою біполярні розлади та депресивні розлади.

Переважно, біполярні розлади являють собою біполярний I, біполярний II розлад, циклотимію та біполярний неспецифічний розлад (BD-NOS).

55 Переважно, депресивні розлади являють собою глибокий депресивний розлад (MDD), атипову депресію (AD), меланхолічну депресію, психотичну глибоку депресію (PMD), кататонічну депресію, післяпологову депресію (PPD), сезонний афективний розлад (SAD), дистимію, та неспецифічний депресивний розлад (DD-NOS).

Головним чином, шизофренічні розлади являють собою параноїдальну шизофренію, гебефренічну шизофренію, кататонічну шизофренію, звичайну шизофренію, залишкову шизофренію та недиференційовану шизофренію.

60 Переважно, фармацевтичну композицію даного винаходу одержують у підходящих

лікарських формах, що включають ефективну кількість щонайменше однієї сполуки формули (I), як описано вище, її солі з фармакологічно прийнятною органічною або неорганічною кислотою або основою, або її проліків, та щонайменше один інертний фармакологічно прийнятний ексципієнт.

Приклади підходящих лікарських форм включають таблетки, капсули, покриті таблетки, гранули, розчини та сиропи для перорального введення; розчини, помаду та мазь для місцевого застосування; лікарські пластири для кризьшкірного введення; супозиторії для ректального введення та ін'єкційні стерильні розчини.

Інші підходящі лікарські форми включають лікарські форми з уповільненим вивільненням та лікарські форми на основі ліпосом для перорального, ін'єкційного або кризьшкірного введення.

Лікарські форми також можуть містити інші традиційні інгредієнти такі як: консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, буфери, солі для регулювання осмотичного тиску, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори та подібні.

Кількість 1Н-індазол-3-карбоксаміду у відповідності з формулою (I) або її фармакологічно прийнятною солі приєднання кислоти у фармацевтичній композиції даного винаходу може варіюватися у широкому інтервалі в залежності від відомих факторів, наприклад, типу патології, серйозності хвороби, маси тіла пацієнта, лікарської форми, вибраного шляху введення, кількості введення на день та ефективності вибраної 1Н-індазол-3-карбоксамідної сполуки у відповідності з формулою (I). Однак, спеціаліст, кваліфікований у даній галузі техніки, може визначити оптимальну кількість легким та рутинним способом.

Як правило, кількість сполуки формули (I) або її фармакологічно прийнятною солі приєднання кислоти у фармацевтичній композиції даного винаходу буде такою, щоб забезпечити рівень введення від 0,0001 до 100 мг/кг/день. Переважно, рівень введення становить від 0,001 до 50 мг/кг/день, та навіть більш переважно від 0,01 до 10 мг/кг/день.

Лікарські форми фармацевтичної композиції даного винаходу можуть бути одержані за технологіями, які є відомими хіміку-фармацевту, та включають змішування, гранулювання, пресування, розчинення, стерилізацію та подібне.

Необмежуючі приклади сполук формули (I), які є корисними у відповідності до даного винаходу, являють собою сполуки наступної Таблиці 1.

Таблиця 1

	IUPAC назва	Структура
1	N-({1-[2-(4-гідроксифеніл)етил]-піперидин-4-іл}метил)-5-метокси-1Н-індазол-3-карбоксамід	
2	5-метокси-N-({1-[2-(4-метоксифеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-1Н-індазол-3-карбоксамід	
3	N-({1-[2-(2,4-дихлорбензил)піперидин-4-іл}метил]-5-метокси-1Н-індазол-3-карбоксамід	
4	5-метокси-N-({1-[4-(трифторметил)-бензил]піперидин-4-іл}метил)-1Н-індазол-3-карбоксамід	

Таблиця 1

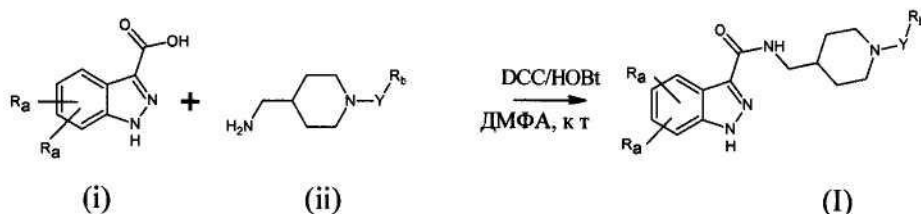
	IUPAC назва	Структура
5	N-({1-[4-(бензилокси)-бензил]піперидин-4-іл}метил)-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід	
6	N-{{1-(4-гідроксибензил)піперидин-4-іл}метил}-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід	

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

¹H-ЯМР спектроскопія: внутрішній стандарт = Тетраметилсилан; ДМСО-d₆ = дейтерований диметил-сульфоксид; (s) = синглет; (d) = дуплет; (t) = триплет; (br) = широкий; (dd) = дуплет дуплетів; (dt) = дуплет триплетів; (ddd) = дуплет дуплетів дуплетів; (dtd) = дуплет триплетів дуплетів; (m) = мультиплет; J = константа взаємодії; δ = хімічний зсув (у ppm).

Одержання сполук формули (I)

Сполуки формули (I) можуть бути одержані за способами, відомими спеціалістам, кваліфікованим у даній галузі техніки, наприклад, шляхом наступних способів A-D.

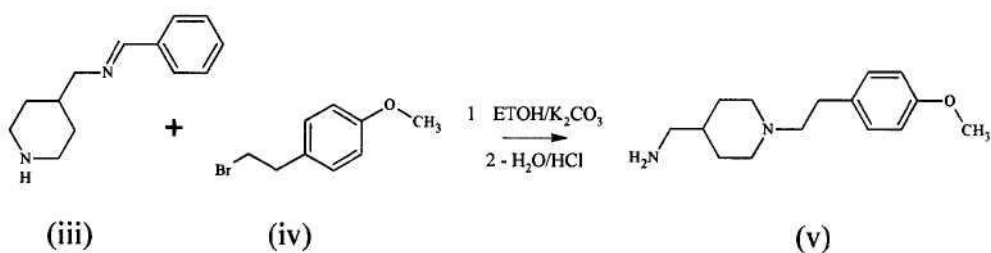
Спосіб A

1-Гідроксибензотриазол (HOBt, 7,40 г, 54,8 ммоль) та N, N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC, 11 г, 53,3 ммоль) додають до розчину підходящої заміщеної 1H-індазол-3-карбонової кислоти (сполука i, 12 г, 49,8 ммоль) у ДМФА (200 мл) при 0 °C. Через 1 годину, розчин підходящого 1-заміщеного [піперидин-4-іл]метанаміну (сполука ii, 10 г, 58,1 ммоль) у ДМФА (100 мл) додають при цій же температурі. Зазначену суміш перемішують при 0 °C впродовж 2 годин, потім її залишають досягати кімнатної температури впродовж ночі. Зазначену суміш розводять за допомогою AcOEt, далі тверду речовину видаляють фільтруванням. Цей розчин екстрагують три рази за допомогою соляної кислоти (HCl) 2н. pH кислотної фази підвищують (приблизно 13) за допомогою 5н NaOH та цей розчин екстрагують три рази за допомогою дихлорметану (ДХМ). Органічну фазу сушать за допомогою безводного Na₂SO₄.

Розчинник відфільтровують, випарюють при зниженому тиску та залишок відповідним чином очищують.

Наступні проміжні сполуки (a-d) можуть бути використані як сполука (ii) у шляху синтезу, описаному вище:

а) 1-{1-[2-(4-метоксифеніл)етил]піперидин-4-іл}-метанамін



До перемішаного розчину N-[фенілметиліден]-1-(піперидин-4-іл)метанаміну (сполука iii; 0,158 моль; 31,9 г), отриманого як описано у WO2004/101548 у абсолютному етанолі (70 мл), додають 1-(2-брометил)-4-метоксibenзол (сполука iv; 0,237 моль; 32,7 г) та карбонат калію.

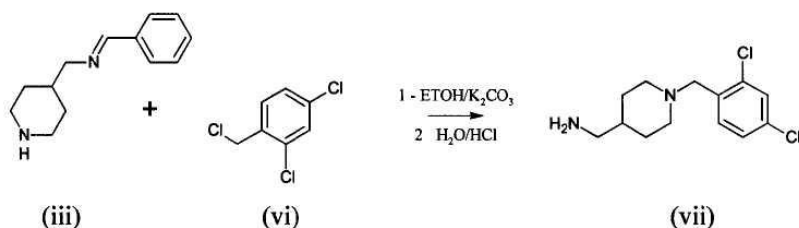
Цей розчин нагрівають при зрошенні впродовж 8 годин, потім охолоджують та концентрують шляхом випарювання розчиннику при зниженому тиску. Зазначену реакційну суміш розводять за допомогою 3н HCl та перемішують при кімнатній температурі впродовж 3 годин. Кислий розчин потім промивають за допомогою дихлорметану та роблять лужним. Водну фазу екстрагують трьома порціями дихлорметану, які знову об'єднують та сушать над Na₂SO₄.

Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та отриманий таким чином продукт (v) використовують як такий без будь-якого додаткового очищення.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆). δ 7,00-7,19 (m, 2H), 6,76-6,89 (m, 2H), 3,71 (s, 3H), 2,91 (d, J=11,56 Гц, 2H), 2,55-2,72 (m, 4H), 2,37-2,47 (m, 2H), 1,90 (dt, J=1,98, 11,56 Гц, 2H), 1,70 (d, J=11,89 Гц, 2H), 1,52 (ddd, J=3,96, 7,27, 10,90 Гц, 1H), 1,15 (dtd, J=3,80, 12,01, 12,14 Гц, 2H).

[M.M.+H⁺] розраховано 249,1961; [M.M.+H⁺] знайдено 249,1950

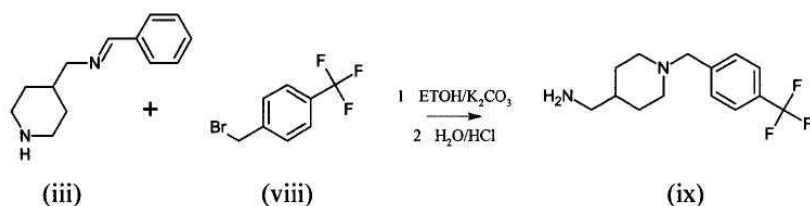
b) 1-[1-(2,4-дихлорбензил)піперидин-4-іл]метан амін



Проміжну сполуку (vii) отримують за шляхом, однаковим зі способом, описаним для одержання проміжної сполуки (v), використовуючи 2,4-дихлор-1-(хлорметил)бензол (сполука vi) як вихідний реагент.

Продукт (vii) очищують за допомогою флеш хроматографії (SiO₂, CHCl₃/MeOH=9/1).

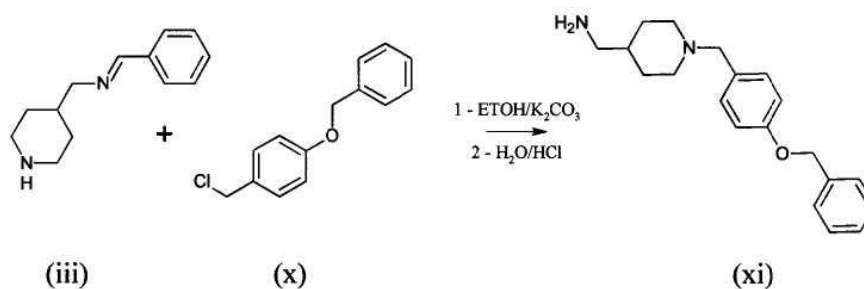
c) 1-[1-[4-(трифторметил)бензил]піперидин-4-іл]метан амін



Проміжну сполуку (ix) отримують за шляхом, однаковим зі способом, описаним для одержання проміжної сполуки (v), використовуючи 1-(бромметил)-4-(трифторметил)бензол (сполука viii) як вихідний реагент.

Продукт (ix) очищують за допомогою флеш хроматографії (SiO₂, CHCl₃/MeOH=9/1).

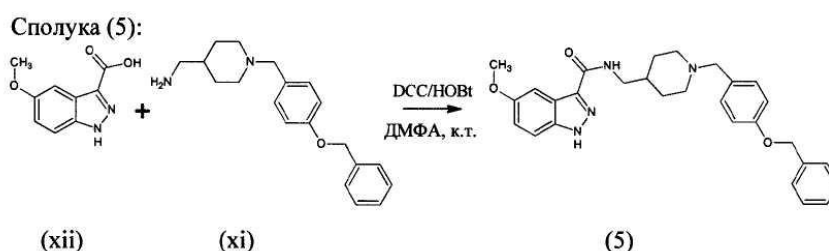
d) 1-[1-[4-(бензилокси)бензил]піперидин-4-іл]метан амін



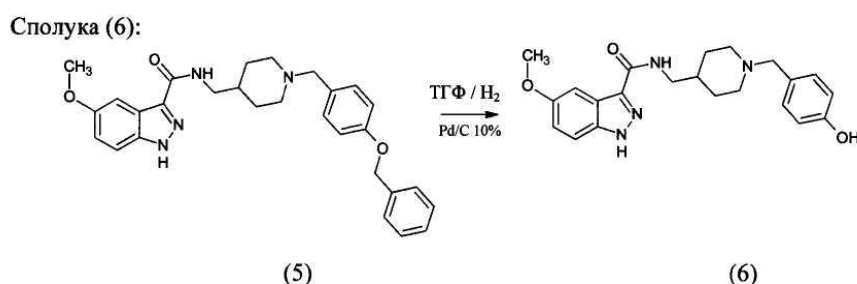
Проміжну сполуку (xi) отримують за шляхом, однаковим зі способом, описаним для одержання проміжної сполуки (v), використовуючи 1-(бензилокси)-4-(хлорметил)бензол (сполука x) як вихідний реагент.

Отриманий таким чином продукт (xi) використовують як такий без будь-якого додаткового очищення.

Наприклад, сполуки (5) та (6) можуть бути одержані у відповідності зі способом А, описаним нижче.



Сполука (5) може бути одержана, використовуючи сполуки (xii) та (xi) як вихідні матеріали, слідуєчи способу А, розкритому вище.

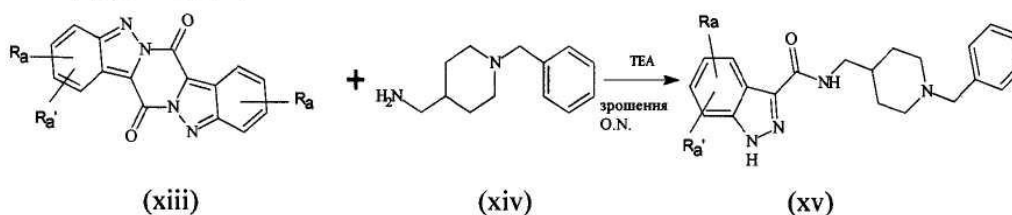


Сполуку (5) (0,6 ммоль) гідрогенізують у мікрореакторній проточній системі (H-Cube), використовуючи CartCart Pd/C 10 % як картридж. Встановлюють наступні ключові параметри H-Cube: температура 80 °C; тиск 1 бар; потік 1 мл/хвилину.

Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску, та сполуку (6) очищують, як розкрито у Таблиці 2.

Спосіб В

Перша стадія:



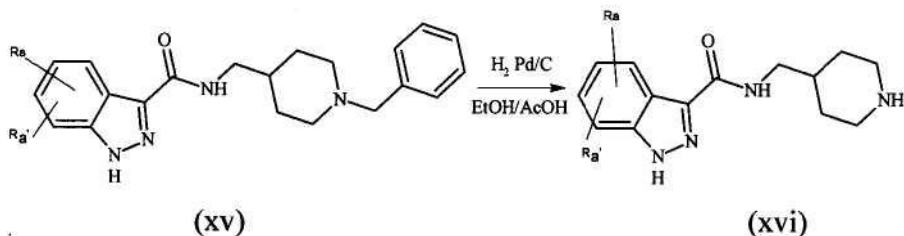
До суспензії підходящої сполуки (xiii) (2,13 г; 0,0061 моль) у толуолі (50 мл) додають краплинним способом розчин 1-(1-бензилпiperидин-4-іл)метанаміну (сполука xiv; 2,52 г; 0,012 моль), отриманого як описано у WO 94/10174, та триетиламін (TEA; 3,2 мл; 0,023 моль) у толуолі (10 мл). Зазначену реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 12 годин, та

потім фільтрують. Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та залишок переносять у етилацетат. Органічну фазу переносять у ділильну лійку, промивають насиченим NaHCO_3 розчином та водою, відділяють та сушать над Na_2SO_4 .

Отриманий продукт (xv) кристалізують відповідним чином.

5

Друга стадія:



Розчин підходящого N-[(1-бензилпіперидин-4-іл)метил]-1H-індазол-3-карбоксаміду (сполука xv; 0,506 г; 1,34 ммоль) у абсолютному етанолі (8 мл) та льодяну оцтову кислоту (0,8 мл) гідрогенізують у мікрореакторній проточній системі (H-Cube), використовуючи CartCart Pd/C 10 % як картридж. Встановлюють наступні ключові параметри H-Cube: температура 80°; тиск 10 бар; потік 1 мл/хвилину.

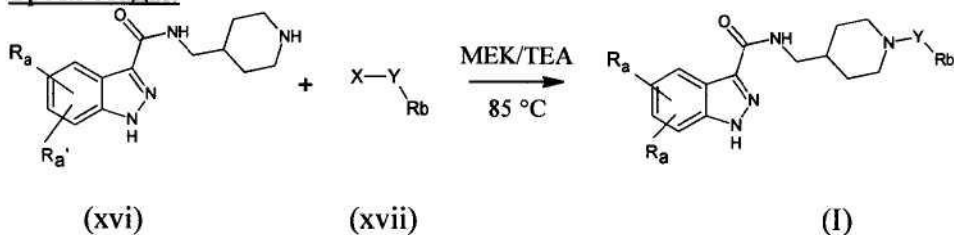
10

Через три години, цей розчин концентрують за допомогою зниженого тиску, розбавляють водою та переносять у ділильну лійку. Водну фазу потім промивають етилацетатом, роблять лужним за допомогою 1н NaOH та екстрагують етилацетатом. Органічні шари збирають, сушать над Na_2SO_4 та розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску.

15

Отриману таким чином тверду речовину сушать у сушильній печі під вакуумом, що приводить до одержання 0,27 г бажаного заміщеного N-(піперидин-4-ілметил)-1H-індазол-3-карбоксаміду (xvi), який використовують без будь-якого додаткового очищення.

Третя стадія:



20

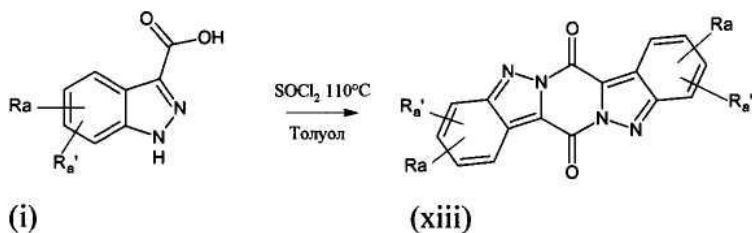
До розчину сполуки (xvi) (0,75 ммоль; 215 мг) у метил-етил-кетоні (МЕК; 9 мл) перемішують при 85 °С, підходящу галогеновану сполуку (xvii; 1,05 екв.) та триетиламін (ТЕА; 210 мкл; 2 екв.) додають краплинним способом. Зазначену реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 8 годин, потім охолоджують та розбавляють етилацетатом. Органічний шар промивають насиченим NH_4Cl розчином та водою. Органічну фазу відділяють та сушать над Na_2SO_4 .

25

Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску, та продукт (I) очищують як описано у Таблиці 2.

Спосіб С

Перша стадія:

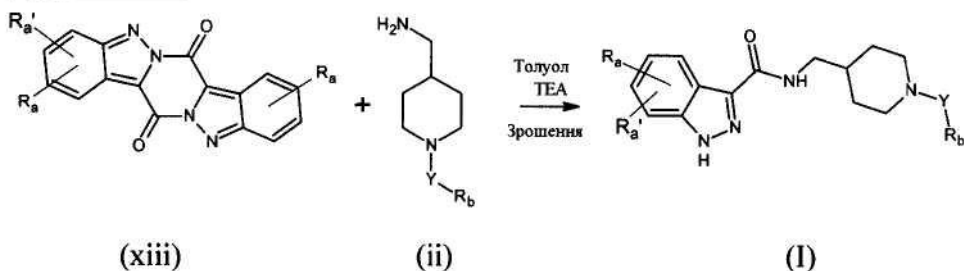


30

Тіоніл-хлорид (SOCl_2 ; 9,3 мл; 0,128 моль) додають до суспензії підходящої заміщеної 1H-індазол-3-карбонової кислоти (сполука i; 2,36 г; 0,0123 моль) у толуолі (77 мл), та зазначену реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 4 годин. Розчинник видаляють шляхом

випарювання при зниженому тиску та залишок двічі переносять у толуол, що приводить до одержання 2,13 г бажаного продукту (xiii) - 2,10-заміщеного 7H, 14H-піразино[1,2-b:4,5-b']ди-індазол-7,14-діону.

Друга стадія:



5

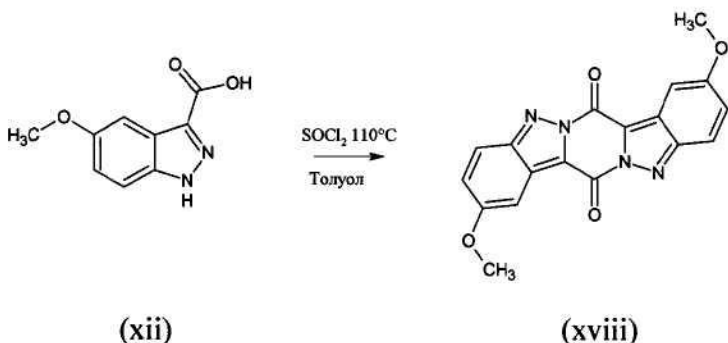
До суспензії сполуки (xiii) (5,2 ммоль) у толуолі (40 мл) додають краплинним способом розчин підходящого аміну (сполука ii; 2,1 екв.) та триетиламін (TEA; 3,6 екв.; 2,6 мл). Зазначену реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 8 годин, потім охолоджують та перемішують у 2н HCl (20 мл) впродовж 8 годин. Суспензію переносять у ділительну лійку та водну фазу відділяють та роблять лужною за допомогою 1н NaOH.

10

Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску, та продукт (I) очищують, як описано нижче.

Наприклад, сполука (3) може бути одержана за наступним способом С, описаним нижче.

Сполука (3):



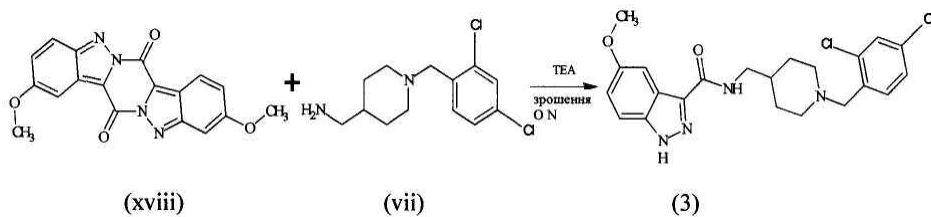
15

Тіоніл-хлорид (SOCl_2 ; 9,3 мл; 0,128 моль) додають до суспензії 5-метокси-1H-індазол-3-карбоної кислоти (сполука xii; 2,36 г; 0,0123 моль) у толуолі (77 мл), та зазначену реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 4 годин. Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та залишок переносять двічі у толуол, що приводить до одержання 2,13 г бажаного продукту 2,10-диметокси-7H, 14H-піразино[1,2-b:4,5-b']ди-індазол-7,14-діону (xviii).

20

^1H ЯМР (300 МГц, ХЛОРОФОРМ-d): δ 8,53 (dd, $J=0,58, 9,17$ Гц, 2H), 7,64 (d, $J=1,98$ Гц, 2H), 7,35 (dd, $J=2,48, 9,08$ Гц, 2H), 3,97 (s, 6H).

$[\text{M.M.}+\text{H}^+]$ розраховано 349,0937; $[\text{M.M.}+\text{H}^+]$ знайдено 349,0922.



25

До суспензії сполуки (xviii) (2,13 г; 0,0061 моль) у толуолі (50 мл) додають краплинним способом розчин проміжної сполуки (vii) (2,52 г; 0,012 моль), отриманої як описано у способі А, та триетиламін (TEA; 3,2 мл; 0,023 моль) у толуолі (10 мл). Зазначену реакційну суміш нагрівають при зрошенні впродовж 12 годин, та потім фільтрують. Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та залишок переносять у етилацетат. Органічну

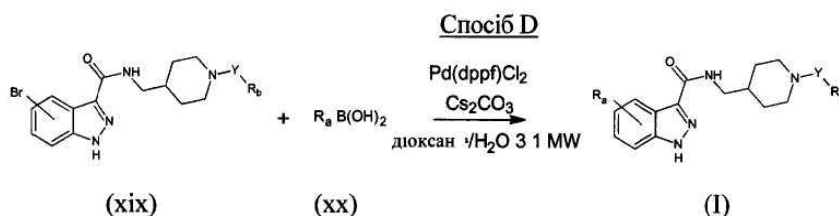
30

фазу переносять у ділильну лійку, промивають насиченим NaHCO_3 розчином та водою, відділяють та сушать над Na_2SO_4 .

Отриману таким чином сполуку (3) кристалізують, як розкрито у наступній Таблиці 2.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 13,39 (br. s., 1H), 8,25 (t, $J=6,04$ Гц, 1H), 7,56 (d, $J=2,01$ Гц, 1H), 7,50 (dd, $J=0,55$, 8,96 Гц, 1H), 7,17-7,36 (m, 5H), 7,05 (dd, $J=2,47$, 9,06 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,43 (s, 2H), 3,20 (t, $J=6,13$ Гц, 2H), 2,79 (d, $J=11,16$ Гц, 2H), 1,89 (t, $J=10,61$ Гц, 2H), 1,46-1,74 (m, 3H), 1,07-1,34 (m, 2H).

$[\text{M.M.}+\text{H}^+]$ розраховано 379,2134; $[\text{M.M.}+\text{H}^+]$ знайдено 379,2129



Розчин продукту (xix), підходящим чином заміщену арилборну кислоту (сполука xx), $[1,1'$ -біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлор-паладій(II) $[\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2]$, карбонат цезію у 1,4-діоксані та воді (співвідношення 3:1) піддають мікрохвильовому опроміненню.

Програмні установки наступні:

- 3"; $T_1=160$ °C, $T_2=130$ °C; максимальна потужність 300Вт
- 45"; $T_1=160$ °C, $T_2=130$ °C; максимальна потужність 300Вт
- 5"; $T_1=20$ °C, $T_2=15$ °C.

Після одного циклу мікрохвильового випромінювання, розчинники видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та зазначену реакційну суміш розводять за допомогою розчину хлороформу та метанол у 2:1 співвідношенні та фільтрують.

Отримані таким чином продукти (I) очищують як описано нижче.

Способи очищення

Сполуки формули (I), отримані у відповідності з одним із способів A-D, можуть бути очищені за однією з наступних технологій (a) - (c).

(a) Флеш хроматографія на силікагелі.

Флеш хроматографію проводять на системі Biotage Flash Master Personal на 20-45 мкм кремнеземовому картриджі або Grace Reveleris флеш хроматографічній системі з 40 мкм кремнеземовим картриджем.

Потік = 60 мл/хвил.

Розчинники, використовувані як елюенти, представлені у наступній Таблиці 2.

(b) Кристалізація

Різні кристалізаційні розчинники використовують в залежності від сполуки, що очищують. Розчинники представлені у наступній Таблиці 2.

(c) Препаративна РХ/МС система.

РХ/МС система складається з Waters 2767 Sample manager, Waters 2478 dual λ absorbance detector та Waters Micromass ZQ одно квадрупольного мас-спектрометра з джерелом (ESI) електророспилювальної іонізації. Використовувана колонка являє собою X-Bridge Prep C18 5 мкм з 19×10 мм (Waters) попередньою колонкою. Збір фракцій проводять за допомогою системи програмного забезпечення MassLynxTM v. 4.1. Довжину хвилі детектування встановлюють 230 нм та температуру до 25 °C.

Зразок розчиняють (50 мг/мл) у $\text{DMCO}/\text{CH}_3\text{CN}$ у 1:1 співвідношенні. Рухома фаза наступна:

канал A= $\text{CH}_3\text{CN}+0,1$ % мурашиної кислоти (Елюент A)

канал B= $\text{H}_2\text{O}+0,1$ % мурашиної кислоти (Елюент B)

потік = 40 мл/хвил.

градієнт = мінімальний та максимальний відсоток елюенту A, що досягається у 15 хвилинні інтервали від 2 до 20 та від 25 до 55, відповідно.

У наступній Таблиці 2 показані як спосіб одержання, так і спосіб очищення для кожної сполуки формули (I), як перераховано у Таблиці 1, та маса моноізоотопу для кожної сполуки.

Таблиця 2

N°	Спосіб одержання	Спосіб очищення	Параметри або розчинник, що використовують для очищення	ММ знайдено [M+H ⁺]	ММ розраховано [M+H ⁺]
1	В	(b)	CHCl ₃	409,2226	409,2234
2	С	(b)	EtOH абс./AcOEt	423,2402	423,2396
3	С	(b)	Hex/AcOEt	447,1357	447,1349
4	С	(a)	CHCl ₃ /MeOH	447,2003	447,2002
5	А або С	(b)	ТГФ	485,2548	485,2547
6	А	(a)	CHCl ₃ /MeOH	395,2083	395,2078

ММ: маса моноізоотопу

CHCl₃: хлороформ

EtOH абс.: абсолютний етанол

AcOEt: етилацетат

Hex: гексан

MeOH: метанол

ТГФ: тетрагідрофуран

Таблиця 3

N°	¹ H-ЯМР піки
1	DMCO-d ₆ ; δ 13,40 (br. s., 1H), 9,07 (s, 1H), 8,26 (t, J=6,16 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,42 Гц, 1H), 7,50 (dd, J=0,61, 9,08 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,50, 9,10 Гц, 1H), 6,94-7,02 (m, 2H), 6,60-6,68 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,19 (t, J=6,36 Гц, 2H), 2,89 (d, J=11,30 Гц, 2H), 2,53-2,65 (m, 2H), 2,30-2,46 (m, 2H), 1,79-2,00 (m, 2H), 1,47-1,74 (m, 3H), 1,06-1,31 (m, 2H)
2	DMCO-d ₆ ; δ 13,62 (br. s., 1H), 8,24 (t, J=6,06 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,42 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=0,61, 8,88 Гц, 1H), 7,07-7,16 (m, 2H), 7,03 (dd, J=2,42, 8,88 Гц, 1H), 6,75-6,87 (m, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,71 (s, 3H), 3,19 (t, J=6,26 Гц, 2H), 2,90 (d, J=11,10 Гц, 2H), 2,57-2,74 (m, 2H), 2,34-2,47 (m, 2H), 1,80-1,98 (m, 2H), 1,46-1,76 (m, 3H), 1,08-1,30 (m, 2H)
3	DMCO-d ₆ ; δ 13,38 (br. s., 1H), 8,28 (t, J=6,22 Гц, 1H), 7,56 (t, J=2,38 Гц, 2H), 7,52 (d, J=2,56 Гц, 1H), 7,50 (d, J=1,83 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=2,20, 8,20 Гц, 1H), 7,06 (dd, J=2,56, 9,15 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (t, J=6,22 Гц, 2H), 2,80 (d, J=11,34 Гц, 2H), 2,01 (t, J=10,79 Гц, 2H), 1,48-1,78 (m, 3H), 1,07-1,35 (m, 2H)
4	DMCO-d ₆ ; δ 13,40 (s, 1H), 8,27 (t, J=6,10 Гц, 1H), 7,67 (d, J=8,01 Гц, 2H), 7,47-7,57 (m, 4H), 7,05 (dd, J=2,44, 9,06 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (t, J=6,27 Гц, 2H), 2,78 (d, J=11,50 Гц, 2H), 1,94 (t, J=10,80 Гц, 2H), 1,47-1,77 (m, 3H), 1,12-1,36 (m, 2H)
5	DMCO-d ₆ ; δ 13,44 (br. s., 1H), 8,25 (t, J=6,22 Гц, 1H), 7,55 (d, J=1,83 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,15 Гц, 1H), 7,28-7,46 (m, 5H), 7,14-7,21 (m, 2H), 7,04 (dd, J=2,38, 8,96 Гц, 1H), 6,88-6,98 (m, 2H), 5,07 (s, 2H), 3,79 (s, 3H), 3,35 (s, 2H), 3,18 (t, J=6,22 Гц, 2H), 2,77 (d, J=11,34 Гц, 2H), 1,85 (t, J=10,79 Гц, 2H), 1,45-1,71 (m, 3H), 1,00-1,32 (m, 2H)
6	DMCO-d ₆ ; δ 13,50 (s, 1H), 9,70 (br. s., 1H), 8,35 (d, J=17,17 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,31 Гц, 1H), 7,51 (d, J=8,92 Гц, 1H), 7,27 (br. s., 2H), 7,05 (dd, J=2,31, 8,92 Гц, 1H), 6,78 (d, J=7,60 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 2,60-3,59 (m, 8H), 0,99-2,15 (m, 5H)

DMCO: диметилсульфоксид

Сполуки 7-31 отримують, як розкрито у цьому описі нижче.

5 Синтез сполуки 7 - Метил 2-([4-((5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл]метил)-1,3-тіазол-4-карбоксилат

7а) Трет-бутил 4-([4-((5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-карбоксилат

10 1-Гідроксибензотриазол (HOBt, 24,3 г, 142 ммоль) та N, N'-дициклогексилкарбодіімід (DCC, 29,3 г, 142 ммоль) додають до розчину 5-метокси-1H-індазол-3-карбонової кислоти (30 г, 129 ммоль) у ДМФА (400 мл) при 0 °C. Через 1 годину, розчин етил [4-(амінометил)піперидин-1-іл]ацетату (26 г, 129 ммоль) у ДМФА (250 мл) додають при цій же температурі. Зазначену суміш перемішують при 0 °C впродовж 2 годин, залишають досягти кімнатної температури впродовж ночі. Зазначену суміш розводять за допомогою EtOAc та тверду речовину видаляють

фільтруванням. Цей розчин екстрагують три рази за допомогою соляної кислоти (HCl) 2н. рН кислотної фази підвищують (приблизно 13) за допомогою 5н NaOH та цей розчин екстрагують три рази за допомогою дихлорметану (ДХМ). Органічну фазу сушать над безводним Na₂SO₄ та розчинник відфільтровують та випарюють при зниженому тиску, забезпечуючи одержання трет-

бутил 4-(((5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил)піперидин-1-карбоксилату 7а (96 % вихід).

MS: 389 m/z (M+H)⁺.

7b) 5-Метокси-N-(піперидин-4-ілметил)-1Н-індазол-3-карбоксаміду гідрохлорид

2 М HCl у Et₂O (1,8 л) додають до розчину сполуки 7а (92,8 г, 0,24 моль) у MeOH (500 мл).

Зазначену суміш перемішують впродовж 3 годин при кімнатній температурі, потім отриману тверду речовину відфільтровують та сушать, що приводить до одержання 5-метокси-N-(піперидин-4-ілметил)-1Н-індазол-3-карбоксаміду гідрохлориду 7b (61,1 г, 89 % вихід).

MS: 289 m/z (M+H)⁺.

Нарешті, суміш сполуки 7b (637 мг, 1,96 ммоль) та карбонату калію (813 мг, 5,88 ммоль) у ацетонітрилі (5 мл) нагрівають при зрошенні впродовж 1 години, потім розчин метил 2-(хлорметил)-1,3-тіазол-4-карбоксилату (500 мг, 2,6 ммоль) у ацетонітрилі (5 мл) додають краплинним способом. Зазначену суміш нагрівають при зрошенні впродовж ночі, потім охолоджують, розбавляють за допомогою EtOAc та фільтрують. Отриману тверду речовину промивають водою, сушать та очищують за допомогою флеш хроматографії (кремнезем, від CHCl₃ до CHCl₃:MeOH 9:1), що забезпечує одержання 280 мг (32 % вихід) метил 2-[[4-(((5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-4-карбоксилату 7.

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 13,41 (s, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,29 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,80 (s, 5H), 3,21 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,89 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,13 (t, J=10,8 Гц, 2H), 1,78-1,54 (m, 3H), 1,37-1,14 (m, 2H)

MS: 444 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 8-2-[[4-(((5-Метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)-аміно)метил]-піперидин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-4-карбонова кислота

До розчину сполуки 7 (1,85 ммоль) у MeOH (10 мл) додають водний розчин 1М NaOH (3,7 мл). Цей розчин нагрівають при зрошенні впродовж ночі, потім органічний розчинник видаляють під вакуумом, залишок розводять за допомогою H₂O та рН доводять до 5 шляхом додавання 1М HCl. Зазначену суміш утримують при 4 °С впродовж ночі, потім отриману тверду речовину відфільтровують, промивають свіжою водою та сушать під вакуумом, що приводить до одержання 2-[[4-(((5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил]-піперидин-1-іл]метил]-1,3-тіазол-4-карбонової кислоти 8 (43 % вихід).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 13,42 (br. s., 1H), 12,91 (br. s., 1H), 8,34 (s, 1H), 8,29 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,56 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,6, 9,1 Гц, 1H), 3,87-3,69 (m, 5H), 3,22 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,89 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,12 (t, J=10,6 Гц, 2H), 1,81-1,50 (m, 3H), 1,37-1,11 (m, 2H)

MS: 430 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 9 - Метил 2-[[4-(((5-метокси-1Н-індазол-3-іл)-карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат

Метил 2-[[4-(((5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]-1,3-оксазол-4-карбоксилат 9 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 7, використовуючи метил 2-(хлорметил)-1,3-оксазол-4-карбоксилат. Вихід: 410 мг, 45 %.

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 13,40 (br. s., 1H), 8,80 (s, 1H), 8,26 (t, J=6,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 3,80 (s, 6H), 3,67 (s, 2H), 3,18 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,82 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,14-1,93 (m, 2H), 1,74-1,45 (m, 3H), 1,29-1,10 (m, 2H)

MS: 428 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 10-2-[[4-(((5-Метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил]-піперидин-1-іл]метил]-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти гідрат

2-[[4-(((5-Метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил]піперидин-1-іл]метил]-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти гідрат 10 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 8, виходячи зі сполуки 9. Вихід: 238 мг, 82 %.

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 13,40 (s, 1H), 12,99 (br. s., 1H), 8,67 (s, 1H), 8,26 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=2,6, 9,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,66 (s, 2H), 3,18 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,82 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,05 (t, J=10,4 Гц, 2H), 1,76-1,44 (m, 3H), 1,33-1,05 (m, 2H)

MS: 414 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 11 - Метил 2-[[4-(((5-бром-1Н-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил]-піперидин-

1-іл]метил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат

11a) Трет-бутил 4-({[(5-бром-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилат

Трет-бутил 4-({[(5-бром-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-карбоксилат 11a отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 7, з 5-бром-1Н-індазол-3-карбонової кислоти та трет-бутил 4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату. Вихід: 40,6 г, 87 %

MS: 437 m/z (M+H)⁺.

11b) 5-Бром-N-(піперидин-4-ілметил)-1Н-індазол-3-карбоксаміду гідрохлорид

2М НСІ у Et₂O (1,8 л) додають до розчину сполуки трет-бутил 4-(амінометил)піперидин-1-карбоксилату 11a (0,24 моль) у MeOH (500 мл). Зазначену суміш перемішують впродовж 3 годин при кімнатній температурі, потім отриману тверду речовину відфільтровують та сушать, що приводить до одержання 5-бром-N-(піперидин-4-ілметил)-1Н-індазол-3-карбоксаміду гідрохлориду 11b (76 % вихід).

MS: 337 m/z (M+H)⁺.

Нарешті, метил 2-({4-({[(5-бром-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат 11 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 7, зі сполуки 11b та метил 2-(хлорметил)-1,3-оксазол-4-карбоксилату. Вихід: 166 мг, 16 %.

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 13,73 (br. s., 1H), 8,80 (s, 1H), 8,42 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,31 (dd, J=0,8, 1,8 Гц, 1H), 7,60 (dd, J=0,8, 8,8 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=1,8, 8,8 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,67 (s, 2H), 3,18 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,81 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,13-1,95 (m, 2H), 1,74-1,44 (m, 3H), 1,32-1,06 (m, 2H)

MS: 428 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 12-2-({4-({[(5-(2,3-Дифторфеніл)-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил}-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти гідрат

Розчин сполуки 11 (0,44 ммоль), (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти (1,77 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]-дихлор-паладій(II) [Pd(dppf)Cl₂] (81 мг, 0,11 ммоль) та карбонат цезію (575 мг, 1,76 ммоль) у 1,4-діоксані та воді (співвідношення 3:1, 8 мл) піддають мікрохвильовому опроміненню наступним чином:

Період часу = 3"; T₁=160 °C, T₂=130 °C; максимальна потужність 300Вт

Період часу = 45"; T₁=160 °C, T₂=130 °C; максимальна потужність 300Вт

Період часу = 5"; T₁=20 °C, T₂=15 °C.

Після одного циклу мікрохвильового випромінювання, розчинники видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та зазначену реакційну суміш розводять за допомогою розчину метанолу (20 мл), фільтрують на целіті та сушать під вакуумом. Сирий продукт відфільтровують на кремнезёмовому картриджі та промивають хлороформом та метанолом у 1:1 співвідношенні. Отриману тверду речовину розчиняють у DMSO та очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (канал A=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал B=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 15 % - 50 % елюенту А за 15 хвилин), забезпечуючи одержання 2-({4-({[(5-(2,3-дифторфеніл)-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил}-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти гідрату 12 (6 % вихід).

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 13,70 (s, 1H), 12,99 (br. s., 1H), 8,57 (s, 1H), 8,42 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,34 (d, J=0,7 Гц, 1H), 7,73 (dd, J=0,8, 8,8 Гц, 1H), 7,61 (td, J=1,8, 8,7 Гц, 1H), 7,52-7,21 (m, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,20 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,82 (d, J=11,0 Гц, 2H), 2,04 (t, J=10,6 Гц, 2H), 1,73-1,45 (m, 3H), 1,33-1,09 (m, 2H)

MS: 496 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 13 - Етил 4-({4-({[(5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-карбоксилат

Етил 4-({4-({[(5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил}-1,3-тіазол-2-карбоксилат 13 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 7, використовуючи етил 4-(хлорметил)-1,3-тіазол-2-карбоксилат. Вихід: 45 мг, 11 %.

¹H ЯМР (300МГц, DMSO-d₆) δ = 13,39 (s, 1H), 8,26 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,55 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=2,2, 8,8 Гц, 1H), 4,37 (q, J=7,0 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,64 (s, 2H), 3,19 (t, J=6,2 Гц, 2H), 2,85 (d, J=11,3 Гц, 2H), 1,98 (t, J=10,6 Гц, 2H), 1,79-1,45 (m, 3H), 1,33 (t, J=7,1 Гц, 3H), 1,29-0,96 (m, 2H)

MS: 458 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 14 - Метил 2-({4-({[(5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил}фуран-3-карбоксилат

Метил 2-({4-({[(5-метокси-1Н-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил}фуран-3-карбоксилат 14 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 7, використовуючи метил 2-(хлорметил)фуран-3-карбоксилат. Вихід: 120 мг, 13 %.

¹H ЯМР (300МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,39 (s, 1H), 8,23 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,70 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,54 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,50 (d, J=8,4 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=2,4, 9,0 Гц, 1H), 6,70 (d, J=2,2 Гц, 1H), 3,83 (s, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,76 (s, 3H), 3,17 (t, J=6,4 Гц, 2H), 2,80 (d, J=11,3 Гц, 2H), 2,10-1,88 (m, 2H), 1,70-1,42 (m, 3H), 1,31-1,02 (m, 2H)

5 MS: 427 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 15 - Етил 5-([4-([5-бром-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбоксилат

Етил 5-([4-([5-бром-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбоксилат 15 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 7, зі сполуки 11b та етил 5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилату. Вихід: 300 мг, 62 %.

10 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,73 (br. s., 1H), 8,41 (t, J=6,04 Гц, 1H), 8,32 (dd, J=0,73, 1,83 Гц, 1H), 7,57-7,65 (m, 1H), 7,45-7,56 (m, 1H), 7,21 (d, J=3,66 Гц, 1H), 6,48 (d, J=3,66 Гц, 1H), 4,27 (q, J=7,32 Гц, 2H), 3,53 (s, 2H), 3,19 (t, J=6,40 Гц, 2H), 2,81 (d, J=11,34 Гц, 2H), 1,82-2,09 (m, 2H), 1,64 (d, J=12,44 Гц, 3H), 1,02-1,36 (m, 5H)

15 MS: 489 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 16-5-([4-([5-(2-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат

5-([4-([5-(2-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат 16 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 12, зі сполуки 15 та (2-метоксипіридин-3-іл)боронової кислоти та використовуючи наступні препаративні ВЕРХ параметри для очищення: канал A=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал B=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 10 % - 45 % елюенту A за 15 хвилин. Вихід: 14 мг, 5 %.

25 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,62 (br. s., 1H), 8,36 (t, J=6,04 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 8,19 (dd, J=1,83, 5,12 Гц, 1H), 7,77 (dd, J=2,20, 7,32 Гц, 1H), 7,65 (dd, J=0,80, 8,80 Гц, 1H), 7,58 (dd, J=1,80, 8,80 Гц, 1H), 7,11 (dd, J=5,12, 7,32 Гц, 1H), 6,84 (br. s., 1H), 6,31 (d, J=2,93 Гц, 1H), 3,89 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,19 (t, J=6,22 Гц, 2H), 2,99 (s, 1H), 2,82 (d, J=10,98 Гц, 2H), 1,83-2,04 (m, 2H), 1,41-1,75 (m, 3H), 1,06-1,34 (m, 2H)

MS: 490 m/z (M+H)⁺.

30 Синтез сполуки 17-5-([4-([5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат

5-([4-([5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат 17 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 12, зі сполуки 15 та (6-метоксипіридин-3-іл)боронової кислоти та використовуючи наступні препаративні ВЕРХ параметри для очищення: канал A=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал B=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 10 % - 45 % елюенту A за 15 хвилин. Вихід: 23 мг, 8 %.

40 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,65 (br. s., 1H), 8,48 (d, J=2,02 Гц, 1H), 8,39 (t, J=6,06 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,96-8,07 (m, 1H), 7,70 (d, J=1,21 Гц, 2H), 7,03 (d, J=3,23 Гц, 1H), 6,94 (d, J=8,07 Гц, 1H), 6,40 (d, J=3,23 Гц, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,51 (s, 2H), 3,21 (t, J=6,26 Гц, 2H), 2,83 (d, J=10,90 Гц, 2H), 1,98 (t, J=10,90 Гц, 2H), 1,48-1,78 (m, 3H), 1,07-1,34 (m, 2H)

MS: 490 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 18-5-([4-([5-(4-Метоксифеніл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат

45 5-([4-([5-(4-Метоксифеніл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат 18 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 12, зі сполуки 15 та (4-метоксифеніл)боронової кислоти та використовуючи наступні препаративні ВЕРХ параметри для очищення: канал A=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал B=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 15 % - 50 % елюенту A за 15 хвилин. Вихід: 14 мг, 5 %.

50 ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,55 (s, 1H), 8,27-8,41 (m, 2H), 7,64-7,72 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,88 Гц, 2H), 7,05 (d, J=8,88 Гц, 2H), 6,96 (br. s., 1H), 6,37 (d, J=3,23 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,49 (s, 2H), 3,20 (t, J=6,26 Гц, 2H), 2,82 (d, J=10,90 Гц, 2H), 1,86-2,05 (m, 2H), 1,66 (d, J=12,11 Гц, 3H), 1,09-1,33 (m, 2H)

55 MS: 489 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 19-5-([4-([5-(2,3-Дифторфеніл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонова кислота

5-([4-([5-(2,3-Дифторфеніл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл]метил)фуран-2-карбонову кислоту 19 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 12, зі сполуки 15 та (2,3-дифторфеніл)боронової кислоти та використовуючи наступні

препаративні ВЕРХ параметри для очищення: канал А=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал В=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 15 % - 50 % елюенту А за 15 хвилин. Вихід: 32 мг, 11 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,74 (br. s., 1H), 8,42 (t, J=5,65 Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,69-7,80 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 1H), 7,21-7,54 (m, 3H), 7,05 (d, J=3,23 Гц, 1H), 6,41 (d, J=3,23 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,20 (t, J=6,06 Гц, 2H), 2,83 (d, J=10,50 Гц, 2H), 1,98 (t, J=10,70 Гц, 2H), 1,42-1,79 (m, 3H), 1,04-1,35 (m, 2H)

MS: 495 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 20-5-({4-([5-(2-Фторфеніл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат

5-({4-([5-(2-Фторфеніл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат 20 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 12, зі сполуки 15 та (2-фторфеніл)боронової кислоти та використовуючи наступні препаративні ВЕРХ параметри для очищення: канал А=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал В=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 10 % - 45 % елюенту А за 15 хвилин. Вихід: 20 мг, 7 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,66 (br. s., 1H), 8,39 (t, J=6,04 Гц, 1H), 8,32 (s, 1H), 7,65-7,76 (m, 1H), 7,50-7,63 (m, 2H), 7,38-7,50 (m, 1H), 7,23-7,38 (m, 2H), 7,08 (d, J=3,29 Гц, 1H), 6,43 (d, J=3,29 Гц, 1H), 3,52 (s, 2H), 3,20 (t, J=6,22 Гц, 2H), 2,82 (d, J=10,98 Гц, 2H), 1,98 (t, J=10,79 Гц, 2H), 1,44-1,79 (m, 3H), 1,02-1,38 (m, 2H)

MS: 477 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 21-5-({4-([5-(4-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти форміат

5-({4-([5-(4-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти форміат 21 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 12, зі сполуки 15 та (4-метоксипіридин-3-іл)боронової кислоти та використовуючи наступні препаративні ВЕРХ параметри для очищення: канал А=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал В=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 2 % - 40 % елюенту А за 15 хвилин. Вихід: 40 мг, 14 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,61 (br. s., 1H), 8,47 (d, J=5,85 Гц, 1H), 8,31-8,43 (m, 2H), 8,24 (s, 1H), 7,66 (d, J=8,78 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=1,46, 8,42 Гц, 1H), 7,18 (d, J=5,49 Гц, 1H), 7,09 (d, J=3,29 Гц, 1H), 6,43 (d, J=3,29 Гц, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,19 (t, J=6,04 Гц, 2H), 2,83 (d, J=10,98 Гц, 2H), 1,99 (t, J=10,79 Гц, 2H), 1,44-1,79 (m, 3H), 0,98-1,36 (m, 2H)

MS: 490 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 22-5-({4-([5-Бром-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}метил)-піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти

5-({4-([5-Бром-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонову кислоту 22 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 8, виходячи зі сполуки 15 та використовуючи EtOH як розчинник. Вихід: 264 мг, 98 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,78 (br. s., 1H), 8,43 (t, J=5,85 Гц, 1H), 8,32 (d, J=1,21 Гц, 1H), 7,61 (d, J=8,80 Гц, 1H), 7,53 (dd, J=2,00, 8,80 Гц, 1H), 7,11 (d, J=3,63 Гц, 1H), 6,45 (d, J=3,23 Гц, 1H), 3,57 (s, 2H), 3,19 (t, J=6,26 Гц, 2H), 2,85 (d, J=11,30 Гц, 2H), 2,02 (t, J=10,90 Гц, 2H), 1,45-1,77 (m, 3H), 1,08-1,37 (m, 2H)

MS: 461 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 23 - Етил 5-({4-([5-метокси-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбоксилат

Етил 5-({4-([5-метокси-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбоксилат 23 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 7, виходячи з етил 5-(хлорметил)фуран-2-карбоксилату. Вихід: 290 мг, 71 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 13,37 (br. s., 1H), 8,25 (t, J=6,04 Гц, 1H), 7,42-7,60 (m, 2H), 7,21 (d, J=3,29 Гц, 1H), 6,97-7,12 (m, 1H), 6,48 (d, J=3,29 Гц, 1H), 4,26 (q, J=7,32 Гц, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,18 (t, J=6,22 Гц, 2H), 2,81 (d, J=11,34 Гц, 2H), 1,87-2,05 (m, 2H), 1,46-1,73 (m, 3H), 1,28 (t, J=6,95 Гц, 3H), 1,01-1,41 (m, 2H)

MS: 441 m/z (M+H)⁺.

Синтез сполуки 24-5-({4-([5-Метокси-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонова кислота

5-({4-([5-Метокси-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил)-фуран-2-карбонову кислоту 24 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 8, виходячи зі сполуки 23 та використовуючи EtOH як розчинник. Вихід: 64 мг, 84 %.

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,78-14,43 (m, 1H), 8,26 (t, J=6,04 Гц, 1H), 7,55 (d, J=2,56 Гц,

1H), 7,52 (d, J=9,15 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=2,60, 9,10 Гц, 1H), 6,91 (d, J=3,29 Гц, 1H), 6,35 (d, J=3,29 Гц, 1H), 4,04 (br. s., 1H), 3,80 (s, 3H), 3,50 (s, 2H), 3,18 (t, J=6,22 Гц, 2H), 2,83 (d, J=11,34 Гц, 2H), 1,97 (t, J=10,79 Гц, 2H), 1,47-1,73 (m, 3H), 1,04-1,33 (m, 2H)

MS: 413 m/z (M+H)⁺.

5 Синтез сполуки 25-N-[(1-{2-[(2R, 6S)-2,6-диметил-морфолін-4-іл]етил}піперидин-4-іл)метил]-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід

Суміш сполуки 7b (8 г, 24,6 ммоль) та карбонату калію (17 г, 123 ммоль) у ацетоні (250 мл) нагрівають при зрошенні впродовж 1 години, потім краплинним способом додають (2R, 6S)-4-(2-хлоретил)-2,6-диметилморфолін (25,9 ммоль). Зазначену суміш нагрівають при зрошенні впродовж ночі, потім охолоджують та фільтрують. Отриману тверду речовину сушать та очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (канал A=CH₃CN+0,1 % мурашиної кислоти; канал B=H₂O+0,1 % мурашиної кислоти: потік = 40 мл/хвил.; градієнт = 10 % - 45 % елюенту A за 15 хвилин), забезпечуючи одержання N-[(1-{2-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}піперидин-4-іл)метил]-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксаміду 25 (48,3 % вихід).

15 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ = 13,40 (s, 1H), 8,30-8,14 (t, J=6,11 Гц, 1H), 7,58-7,53 (d, J=1,98 Гц, 1H), 7,53-7,46 (dd, J=8,92, 0,66 Гц, 1H), 7,11-6,96 (dd, J=8,92, 2,31 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,57-3,43 (m, 2H), 3,21-3,11 (t, J=6,28 Гц, 2H), 2,92-2,77 (d, J=11,23 Гц, 2H), 2,76-2,63 (d, J=10,24 Гц, 2H), 2,44-2,26 (m, 4H), 1,97-1,77 (t, J=10,90 Гц, 2H), 1,71-1,46 (t, J=10,73 Гц, 4H), 1,27-1,07 (m, 3H), 1,06-0,94 (d, J=6,28 Гц, 6H)

20 PX-МС: 430,28 (MH⁺)

Синтез сполуки 26-N-[(1-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропіл}піперидин-4-іл)метил]-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід

25 N-[(1-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропіл}піперидин-4-іл)метил]-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід 26 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 25, використовуючи (2R, 6S)-4-(3-хлорпропіл)-2,6-диметилморфолін та метанол як розчинник. Вихід = 91 мг (59,1 %).

30 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ = 12,12 (s, 1H), 7,80-7,62 (d, J=2,20 Гц, 1H), 7,40-7,32 (d, J=9,15, 1H), 7,27-7,18 (t, J=6,04 Гц, 1H), 7,07-6,99 (dd, J=9,15, 2,20 Гц, 1H), 3,89-3,78 (s, 3H), 3,76-3,53 (m, 2H), 3,47-3,30 (t, J=6,22 Гц, 2H), 3,07-2,93 (m, 2H), 2,75-2,68 (d, J=10,98 Гц, 2H), 2,45-2,24 (m, 4H), 2,07-1,88 (t, J=10,79 Гц, 2H), 1,83-1,59 (m, 7H), 1,53-1,35 (m, 2H), 1,18-1,05 (d, J=6,22 Гц, 6H)

PX-МС: 444,30 (MH⁺)

Синтез сполуки 27-5-метокси-N-({1-[2-(3-метилциклогексил)етил]піперидин-4-іл)метил)-1H-індазол-3-карбоксамід

35 Розчин сполуки 11b (420 мг, 1,46 ммоль) у ДМФА (45 мл) та триетиламін (0,61 мл, 4,4 ммоль) перемішують при 80 °C впродовж 1 години та потім обробляють за допомогою 1-(2-брометил)-3-метилциклогексану (300 мг, 1,46 ммоль). Зазначену суміш перемішують впродовж ночі при цій же температурі. Реакційну суміш потім охолоджують до кімнатної температури та розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску. Сирий 5-метокси-N-({1-[2-(3-метилциклогексил)етил]піперидин-4-іл)метил)-1H-індазол-3-карбоксамід 27 очищують шляхом флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи 9/1 суміш CH₃Cl/CH₃OH як елюент. Вихід = 45 мг (18,0 %).

45 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ = 13,41 (s, 1H), 8,30-8,20 (t, J=6,11 Гц, 1H), 7,58-7,53 (d, J=2,31 Гц, 1H), 7,53-7,47 (d, J=8,59 Гц, 1H), 7,08-7,02 (dd, J=8,92, 2,32 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,23-3,13 (t, J=6,28 Гц, 2H), 2,90-2,78 (d, J=10,57 Гц, 2H), 2,35-2,20 (m, 2H), 1,97-1,05 (m, 17H), 0,90-0,45 (m, 5H)

PX-МС: 413,29 (MH⁺)

Синтез сполуки 28-4-[[4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-іл]метил]піридин-2-карбонова кислота

50 4-[[4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-іл]метил]-піридин-2-карбонову кислоту 28 отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 25, використовуючи метил 4-(хлорметил)піридин-2-карбоксилат як реагент та CH₃CN як розчинник. Вихід = 335 мг (16 %).

55 ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ = 13,25 (s, 1H), 8,54 (d, J=4,8 Гц, 1H), 8,27 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,56 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,51 (d, J=9,5 Гц, 1H), 7,43 (d, J=4,0 Гц, 1H), 7,04 (dd, J=2,2, 9,5 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,53 (s, 2H), 3,20 (t, J=6,0 Гц, 2H), 2,78 (d, J=11,0 Гц, 2H), 1,96 (t, J=10,6 Гц, 2H), 1,75-1,45 (m, 3H), 1,35-1,16 (m, 2H)

Синтез сполуки 29 - Натрію 5-[[4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-іл]метил]піридин-2-карбоксилат

60 29a) Метил 5-[[4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-

іл]метил}піридин-2-карбоксилат

Метил 5-{{4-(((5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил}піперидин-1-іл]метил}піридин-2-карбоксилат 29а одержують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 25, використовуючи метил 5-(хлорметил)піридин-2-карбоксилат як реагент та CH_3CN як розчинник, та використовують для наступної стадії без додаткового очищення.

Потім, розчин сирого метил 5-{{4-(((5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил}піперидин-1-іл]метил}піридин-2-карбоксилату 29а (1,2 г, 2,7 ммоль) у етанолі (10 мл) обробляють розчином NaOH (0,22 г, 5,5 ммоль) у воді (10 мл) при зрошенні впродовж 3 годин. Зазначену суміш охолоджують до кімнатної температури та розчинники випарюють при зниженому тиску. Натрію 5-{{4-(((5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил}піперидин-1-іл]метил}піридин-2-карбоксилат 29 кристалізують за допомогою суміші етанол/етилацетат (1,09 г, 91 %).

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ = 13,86 (br. s., 1H), 8,37 (d, J =1,2 Гц, 1H), 8,24 (t, J =6,1 Гц, 1H), 7,91 (d, J =8,1 Гц, 1H), 7,65 (dd, J =2,0, 8,1 Гц, 1H), 7,61-7,48 (m, 2H), 7,01 (dd, J =2,5, 8,8 Гц, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,47 (s, 2H), 3,19 (t, J =6,1 Гц, 2H), 2,77 (d, J =10,9 Гц, 2H), 1,91 (t, J =10,9 Гц, 2H), 1,65 (s, 3H), 1,35-1,07 (m, 2H)

Синтез сполуки 30-N-{{1-[(5-карбамоіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]піперидин-4-іл}метил}-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід

N-{{1-[(5-карбамоіл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]піперидин-4-іл}метил}-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід 30, отримують у відповідності з процедурою, описаною для сполуки 25, використовуючи етил 3-(хлорметил)-1,2,4-оксадіазол-5-карбоксилат як реагент та CH_3CN як розчинник. Вихід = 80 мг (4 %).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ = 13,18 (br. s., 1H), 8,70 (br. s., 1H), 8,32 (br. s., 1H), 8,26 (t, J =6,2 Гц, 1H), 7,55 (d, J =1,8 Гц, 1H), 7,50 (dd, J =0,7, 9,1 Гц, 1H), 7,05 (dd, J =1,8, 9,1 Гц, 1H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 2H), 3,19 (t, J =6,2 Гц, 2H), 2,86 (d, J =11,0 Гц, 2H), 2,19-1,93 (m, 2H), 1,82-1,39 (m, 3H), 1,33-1,07 (m, 2H)

Синтез сполуки 31-N-{{1-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперидин-4-іл}метил}-1H-індазол-3-карбоксаміду гідрохлорид

Суміш 7H, 14H-піразино[1,2-b:4,5-b']дііндазол-7,14-діону (8,2 г, 28,5 ммоль), 1-{{1-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперидин-4-іл}метанаміну (15 г, 57 ммоль) у толуолі (300 мл) перемішують при кімнатній температурі впродовж ночі. Отриману таким чином тверду речовину відфільтровують, розчиняють за допомогою 2H HCl (100 мл) та промивають діетиловим ефіром (3 × 150 мл). Кислу фазу підлучують за допомогою NaOH та екстрагують за допомогою ДХМ (3 × 200 мл). Розчинник видаляють у вакуумі та залишок потім виливають у ТГФ (30 мл) та обробляють за допомогою 1,25 М HCl у MeOH . Сирий твердий N-{{1-[2-(4-нітрофеніл)етил]піперидин-4-іл}метил}-1H-індазол-3-карбоксаміду гідрохлорид 31, отриманий таким чином, відфільтровують та кристалізують з EtOH .

^1H ЯМР (300МГц, DMSO-d_6) δ = 13,70 (s, 1H), 10,82 (br. s., 1H), 8,55 (t, J =6,1 Гц, 1H), 8,30-8,10 (m, 3H), 7,67-7,52 (m, 3H), 7,41 (ddd, J =1,2, 7,0, 8,4 Гц, 1H), 7,24 (ddd, J =0,8, 7,0, 8,0 Гц, 1H), 3,57 (d, J =11,7 Гц, 2H), 3,48-3,15 (m, 6H), 3,04-2,83 (m, 2H), 1,90 (d, J =11,5 Гц, 3H), 1,75-1,50 (m, 2H)

У наступній Таблиці 1А підсумовані хімічна назва та структура описані вище сполук 7-31.

ТАБЛИЦЯ 1А

	IUPAC назва	Структура
7	Метил 2-{{4-(((5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)-метил}піперидин-1-іл]метил}-1,3-тіазол-4-карбоксилат	
8	2-{{4-(((5-Метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно)метил}піперидин-1-іл]метил}-1,3-тіазол-4-карбонова кислота	

ТАБЛИЦЯ 1А

	IUPAC назва	Структура
9	Метил 2-{{4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат	
10	2-{{4-({[(5-Метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл}метил}-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти гідрат	
11	Метил 2-{{4-({[(5-бром-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)-піперидин-1-іл}метил}-1,3-оксазол-4-карбоксилат	
12	2-{{4-({[(5-(2,3-Дифторфеніл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно)-метил)піперидин-1-іл}метил}-1,3-оксазол-4-карбонової кислоти гідрат	
13	Етил 4-{{4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил}-1,3-тіазол-2-карбоксилат	
14	Метил 2-{{4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил}фуран-3-карбоксилат	
15	Етил 5-{{4-({[(5-бром-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)-піперидин-1-іл}метил}фуран-2-карбоксилат	
16	5-{{4-({[(5-(2-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]-аміно)-метил}піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат	
17	5-{{4-({[(5-(6-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл)карбоніл]-аміно)-метил}піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат	

ТАБЛИЦЯ 1А

	IUPAC назва	Структура
18	5-({4-([5-(4-Метоксифеніл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат	
19	5-({4-([5-(2,3-Дифторфеніл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти	
20	5-({4-([5-(2-Фторфеніл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти гідрат	
21	5-({4-([5-(4-Метоксипіридин-3-іл)-1H-індазол-3-іл]карбоніл)-аміно}метил)піперидин-1-іл}метил)фуран-2-карбонової кислоти форміат	
22	5-{{4-([5-(5-Бром-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил}фуран-2-карбонова кислота	
23	Етил 5-{{4-([5-(метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно}-метил)піперидин-1-іл}метил}фуран-2-карбоксилат	
24	5-{{4-([5-(Метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл)аміно}метил)піперидин-1-іл}метил}фуран-2-карбонова кислота	
25	N-[(1-{2-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]етил}-піперидин-4-іл)метил]-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід	
26	N-[(1-{3-[(2R, 6S)-2,6-диметилморфолін-4-іл]пропіл}піперидин-4-іл)метил]-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід	

ТАБЛИЦЯ 1А

	IUPAC назва	Структура
27	5-метокси-N-({1-[2-(3-метил-циклогексил)етил]піперидин-4-іл}метил)-1H-індазол-3-карбоксамід	
28	4-[[4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}метил)піперидин-1-іл]метил]піридин-2-карбонової кислоти	
29	Натрію 5-{{[4-({[(5-метокси-1H-індазол-3-іл)карбоніл]аміно}-метил)піперидин-1-іл]метил}піридин-2-карбоксилат	
30	N-({1-[(5-карбамоїл-1,2,4-оксадіазол-3-іл)метил]піперидин-4-іл}метил)-5-метокси-1H-індазол-3-карбоксамід	
31	N-({1-[2-(4-нітрофеніл)-етил]піперидин-4-іл}метил)-1H-індазол-3-карбоксаміду гідрохлорид	

Фармакологічні властивості

Фармакологічні властивості сполук формули (I), корисних у даному винаході, оцінюють за способами, описаними у наступних розділах.

5 Випробування I - Активність на GSK-3β людини (випробування in vitro)

Активність на GSK-3β людини оцінюють, використовуючи наступні способи (відповідно до Meijer et al., Chem. Biol., 2003-10:1255-1266).

У першому скринінговому дослідженні, сполуки випробують у двох повторях при концентрації 10 мкМ.

10 Рекombінантний фермент GSK-3β людини інкубують впродовж 90 хвилин при 22 °C у присутності сполук або носія у реакційному буфері, що містить АТФ плюс 100 нМ нефосфорильований специфічний субстратний пептид (Ulight-CFFKNIVTPRTPPPSQGK-амід). Субстратне фосфорилування вимірюють за допомогою LANCE технології (PerkinElmer, СТ, USA).

15 Результати, представлені у наступній Таблиці 4, виражають у вигляді відсотку інгібування контрольної специфічної активності, отриманої у присутності випробовуваної сполуки (як % інгібування при 10 мкМ).

20 У другому випробуванні, ті самі сполуки досліджують при п'яти концентраціях у інтервалі від 100 мкМ до 10 нМ з десятиразовими розведеннями у двох повторях. Сполуки 1-7, 9, 11 та 13-26 випробовують, використовуючи те саме перше випробування, сполуки 8, 10, 12, та 27-31 випробовують у іншому випробуванні на основі зв'язування та заміщення AlexaFluor® 647 міченого, АТФ-конкурентного кіназного інгібіторного каркасу, використовуючи LanthaScreen™ TR-FRET технологію Eu кіназний випробувальний пакет у відповідності до інструкцій виробника (Life Technologies, Italy). Результати двох випробувань є порівняними.

25 IC₅₀ значення (концентрація, що спричиняє половину максимального інгібування контрольної специфічної активності), представлені у Таблиці 4, визначають шляхом нелінійного регресійного аналізу кривих інгібування, створених з середніми значеннями повторів, використовуючи обробку кривої рівняння Хіла.

Таблиця 4

Сполука N°	% Інгібування [10 мкМ]	IC ₅₀ [мкМ]
1	94	0,35
2	91	0,56
3		0,31
4		0,64
5		0,35
6		0,40
7		0,13
8		0,17
9		0,21
10		0,31
11		0,36
12		0,01
13		0,95
14		0,23
15		0,26
16		0,36
17		0,02
18		0,30
19		0,01
20		0,02
21		0,01
22		0,21
23		0,33
24		0,40
25		1,40
26		2,10
27		0,31
28		0,45
29		0,32
30		0,31
31		7,20

Результати показали, що сполуки 1 та 2 у відповідності з даним винаходом мають непогану інгібіторну активність у зазначеному випробуванні: при 10 мкМ % інгібування більше, ніж 90 % та IC₅₀ отримують з менше, ніж 0,60 мкМ кожної сполуки.

Більшість сполук 3-31 у відповідності з даним винаходом показали IC₅₀ значення нижче, ніж 1,00 мкМ. Деякі з них показали IC₅₀ значення при найнижчій концентрації випробування (10 нМ). Значення IC₅₀ вище, ніж 1,00 мкМ, отримані зі сполуками 25, 26 та 31, є все ще прийнятними.

Випробування II – Селективність на GSK-3β (випробування *in vitro*)

(а) Сполуку 1 випробовують по відношенню до панелі 60 кіназ для того, щоб оцінити її селективність. Випробування вибирають, беручи до уваги відмінність досліджуваних сімейств.

Випробовувані кінази є типовими представниками наступних кіназних підсімейств:

- протеїн-серін/треонін кінази;
- протеїн-тирозин кінази;
- інші кінази; та
- атипові кінази.

Рекомбінантні кінази людини інкубують у присутності специфічних пептидних субстратів плюс АТФ впродовж різних періодів часу (10, 15, 30, 60 або 90 хвилин) при 22 °С. Фосфорильований субстрат визначають за допомогою LANCE або HTRF технології (CISBIO, MA, USA).

Сполуку 1 випробовують при 10 мкМ у двох повторях.

Результати визначають як відсоток інгібування контрольної специфічної активності, отриманої у присутності випробовуваної сполуки 1, та представлені у наступній Таблиці 5.

Таблиця 5

Кіназне сімейство	Кіназне підсімейство	Дослідження	% інгібування контрольних значень для сполуки 1
Протеїн-тирозин кінази	RTK	c-Met кіназа (л)	0
	RTK	EphA4 кіназа (л)	0
	RTK	EphB2 кіназа (л)	0
	RTK	EphB4 кіназа (л)	0
	RTK	FGFR1 кіназа (л)	6
	RTK	FGFR4 кіназа (л)	2
	RTK	IGF1R кіназа (л)	5
	RTK	IRK (л) (InsR)	18
	RTK	Ret кіназа (л)	1
	RTK	TRKA (л)	10
	CTK	Abl кіназа (л)	0
	CTK	JAK1 (л)	0
	CTK	JAK2 (л)	0
	CTK	Fyn кіназа (л)	13
	CTK	Src кіназа (л)	0
Протеїн серін/треонін кінази	CMGC	GSK3бета (л)	92
	CMGC	DYRK1a (л)	63
	CMGC	PCTAIRE1 кіназа (л)	87
	CMGC	CDC2/CDK1 (л) (сусВ)	31
	CMGC	CDK2 (л) (сусА)	27
	CMGC	CDK5 /p35 (л)	30
	CMGC	ERK1 (л)	35
	CMGC	ERK2 (л) (P42mapk)	33
	CMGC	p38альфа кіназа (л)	0
	CMGC	p38гама кіназа (л)	2
	CMGC	p38дельта кіназа (л)	12
	CaMK	CHK1 (л)	12
	CaMK	AMPКальфа	13
	CaMK	CaMK4 (л)	14
	CaMK	DAPK1 (л)	10
	CaMK	DCAMKL1 (л)	4
	CaMK	Pim2 кіназа (л)	4
	CaMK	MAPKAPK2 (л)	0
	CaMK	MNK2 (л)	1
	CaMK	PhKгама 2 (л)	6
	CaMK	Pim1 кіназа (л)	2
	CaMK	smMLCK (л) (MYLK)	0
	AGC	GRK3 /BARK2 (л) (ADRBK2)	8
	AGC	Akt1/PKBальфа (л)	7
	AGC	MSK1 (л)	8
	AGC	PDK1 (л)	8
	AGC	RSK2 (л)	3
	AGC	PKA (л)	0
	AGC	PKСальфа (л)	8
	AGC	PKСбета 1 (л)	9
	AGC	PKСгама (л)	0
	CK1	CK1альфа (л)	15
	STE	PAK1 (л)	4
	STE	HGK (л) (MAP4K4)	17
	STE	MEK1/MAP2K1 (л)	25
	STE	TAOK2 (TAO1) (л)	41
	TKL	DLK1 (л) (MAP3K12)	10
	TKL	IRAK4 (л)	0
Інші кінази	-	IKКальфа (л)	0
	-	IKКепсилон (л) (IKBKE)	4
	-	MYT1 кіназа (л)	1
	-	NEK1 (л)	1
	-	NEK7 (л)	9
	-	AurA/Aur2 кіназа (л)	1
	-	AurB/Aur1 кіназа (л)	11

Таблиця 5

Кіназне сімейство	Кіназне підсімейство	Дослідження	% інгібування контрольних значень для сполуки 1
Атипові кінази	-	mTOR кіназа (л) (FRAP1)	0

Сполуку 1 також досліджують для визначення IC_{50} значень для трьох різних кіназ (PCTAIRE1, DYRK1a, та CDK2) у порівнянні до Gsk3 β . Дослідження проводять за тим же способом, описаним вище у випробуванні I, друге дослідження. Результати підсумовані у наступній Таблиці 5A.

ТАБЛИЦЯ 5A

Сполука	IC_{50} [мкМ] Gsk3 β	IC_{50} [мкМ] PCTAIRE1	IC_{50} [мкМ] DYRK1a	IC_{50} [мкМ] CDK2
1	0,35	1,50	2,90	36,0

Результати підтверджують, що сполука 1 має інгібуючу активність до GSK-3 β та вищу афінність до GSK-3 β у порівнянні з іншими кіназами, показуючи непоганий профіль селективності. Фактично, IC_{50} значення Таблиці 5a показали селективність сполуки 1 до Gsk3 β краще, ніж селективність до PCTAIRE1, DYRK1a та CDK2 кіназ.

(b) Сполуки 7, 12, 21 та 24 випробовують по відношенню до панелі 60 кіназ за тих же умов, що описані вище для сполуки 1.

Результати виражені як відсоток інгібування контрольної специфічної активності, отриманої у присутності випробовуваної сполуки, та представлені у наступній Таблиці 6.

ТАБЛИЦЯ 6

Кіназне сімейство	Кіназне підсімейство	Дослідження	Сполука 7	Сполука 12	Сполука 21	Сполука 24
Протеїн-тирозин кінази	RTK	c-Met кіназа (л)	--	--	0	2
	RTK	EphA4 кіназа (л)	--	--	2	0
	RTK	EphB2 кіназа (л)	--	--	2	0
	RTK	EphB4 кіназа (л)	--	--	3	0
	RTK	FGFR1 кіназа (л)	--	--	13	0
	RTK	FGFR4 кіназа (л)	--	--	0	4
	RTK	IGF1R кіназа (л)	--	--	0	0
	RTK	IRK (л) (InsR)	0	0	0	3
	RTK	Ret кіназа (л)	--	--	0	0
	RTK	TRKA (л)	1	5	4	1
	CTK	Abl кіназа (л)	--	--	0	0
	CTK	JAK1 (л)	--	--	10	1
	CTK	JAK2 (л)	--	--	2	0
	CTK	Fyn кіназа (л)	--	--	10	3
	CTK	Src кіназа (л)	9	15	0	0

ТАБЛИЦЯ 6

Кіназне сімейство	Кіназне підсімейство	Дослідження	Сполука 7	Сполука 12	Сполука 21	Сполука 24
Протеїн серін/треонін кінази	CMGC	GSK3бета (л)	96	100	96	94
	CMGC	DYRK1a (л)	88	99	99	59
	CMGC	PCTAIRE1 кіназа (л)	2	42	94	1
	CMGC	CDC2/CDK1 (л) (сусB)	6	77	99	10
	CMGC	CDK2 (л) (сусA)	48	96	100	36
	CMGC	CDK5 /p35 (л)	21	87	98	16
	CMGC	ERK1 (л)	31	85	81	22
	CMGC	ERK2 (л) (P42mapk)	33	91	89	35
	CMGC	p38альфа кіназа (л)	--	--	1	0
	CMGC	p38гама кіназа (л)	--	--	--	--
	CMGC	p38дельта кіназа (л)	--	--	35	4
	CaMK	CHK1 (л)	--	--	1	0
	CaMK	AMPKальфа	--	--	70	21
	CaMK	CaMK4 (л)	--	--	13	11
	CaMK	DAPK1 (л)	--	--	5	15
	CaMK	DCAMKL1 (л)	--	--	0	0
	CaMK	Pim2 кіназа (л)	--	--	5	3
	CaMK	MAPKAPK2 (л)	--	--	0	0
	CaMK	MNK2 (л)	--	--	6	0
	CaMK	PhKрама 2 (л)	--	--	0	0
	CaMK	Pim1 кіназа (л)	--	--	10	2
	CaMK	smMLCK (л) (MYLK)	26	36	--	--
	AGC	GRK3 /BARK2 (л) (ADRBK2)	--	--	4	0
	AGC	Akt1/PKBальфа (л)	--	--	0	0
	AGC	MSK1 (л)	--	--	--	--
	AGC	PDK1 (л)	--	--	0	0
	AGC	RSK2 (л)	--	--	20	1
	AGC	PKA (л)	--	--	3	0
	AGC	PKСальфа (л)	--	--	20	0
	AGC	PKСбета 1 (л)	--	--	0	0
	AGC	PKCрама (л)	--	--	0	0
	CK1	CK1альфа (л)	--	--	2	0
	STE	PAK1 (л)	--	--	4	1
	STE	HGK (л) (MAP4K4)	21	98	99	19

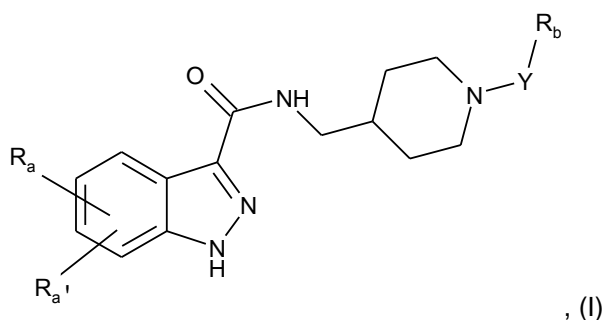
ТАБЛИЦЯ 6

Кіназне сімейство	Кіназне підсімейство	Дослідження	Сполука 7	Сполука 12	Сполука 21	Сполука 24
	STE	MEK1/MAP2K1 (л)	27	86	--	--
	STE	TAOK2 (TAO1) (л)	16	81	54	8
	TKL	DLK1 (л) (MAP3K12)	--	--	46	0
	TKL	IRAK4 (л)	--	--	18	1
Інші кінази	-	IKKальфа (л)	--	--	5	2
	-	IKKепсилон (л) (IKBKE)	--	--	21	0
	-	MYT1 кіназа (л)	--	--	0	0
	-	NEK1 (л)	0	30	--	--
	-	NEK7 (л)	--	--	5	3
	-	AurA/Aur2 кіназа (л)	--	--	30	4
	-	AurB/Aur1 кіназа (л)	--	--	10	0
Атипові кінази	-	mTOR кіназа (л) (FRAP1)	--	--	--	--

Результати підтверджують, що також сполуки 7 та 24 мають інгібуючу активність до GSK-3 β та вищу афінність до GSK-3 β у порівнянні з усіма іншими кіназами, показуючи непоганий профіль селективності, та що сполуки 12 та 21 мають інгібуючу активність до GSK-3 β та непогану афінність до GSK-3 β у порівнянні з більшістю інших кіназ того ж сімейства та з кіназами різних сімейств.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування 1H-індазол-3-карбоксамідних сполук, що мають наступну загальну формулу (I)



у якій

R_a та R_{a'}, що є однаковими або відрізняються один від іншого, являють собою атом водню; атом галогену; C₁-C₆алкілну, C₂-C₆алкенільну, C₂-C₆алкінільну та C₁-C₆алкоксигрупу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідроксигрупа, -NH₂ та C₁-C₃алкоксигрупа; карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що включає від 3 до 12 членів, необов'язково заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідроксигрупа, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆алкоксигрупа, -NR₁R₂, -C(O)OH, -C(O)OR₁ та -C(O)NR₁R₂;

Y являє собою зв'язок, C₁-C₆алкільну, C₂-C₆алкенільну або C₂-C₆алкінільну групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідроксигрупа, -NH₂ та C₁-C₃алкоксигрупа;

5 R_b являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що включає від 3 до 12 членів, заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: галоген, гідроксигрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, -CF₃, C₁-C₆алкоксигрупа, бензилоксигрупа, C₁-C₄алкіл, C₂-C₄алкеніл та C₂-C₄алкініл, -NHSO₂CH₃, -SO₂NH₂, -Z-C(O)OH, -Z-C(O)OR₁ та -Z-C(O)NR₁R₂, де Z являє собою σ-зв'язок або (C₁-C₃)алкіл; R₁ та R₂ незалежно являють собою атом водню, C₁-C₄алкільну групу, C₂-C₄алкенільну групу, C₂-C₄алкінільну групу та фенільну групу;

10 або їх солей приєднання з фармакологічно прийнятними органічними та неорганічними кислотами та основами для лікування захворювання, що виникає з неконтрольованої активації та/або надекспресії GSK-3β, вибраного з групи, що складається з таких як: (i) інсулінорезистентні розлади; (ii) нейродегенеративні захворювання; (iii) розлади настрою; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади; (vi) запалення, (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади.

15 2. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 1, у якому зазначені інсулінорезистентні розлади вибирають з групи, що складається з таких як: діабет типу 2, синдром X, ожиріння та синдром полікістозу яєчників.

20 3. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 1, у якому зазначені нейродегенеративні захворювання вибирають з групи, що складається з таких як: хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Гентінгтона та спінальні нейродегенеративні розлади.

25 4. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 3, у якому зазначені спінальні нейродегенеративні розлади вибирають з групи, що складається з таких як: аміотрофічний бічний склероз, розсіяний склероз, спінальна м'язова атрофія та нейродегенерація через ураження спинного мозку.

5. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 1, у якому зазначені розлади настрою вибирають з групи, що складається з таких як: біполярні розлади та депресивні розлади.

30 6. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 5, у якому зазначені біполярні розлади вибирають з групи, що складається з таких як: біполярний розлад I типу, біполярний розлад II типу, циклотимія та неспецифічний біполярний розлад (BD-NOS).

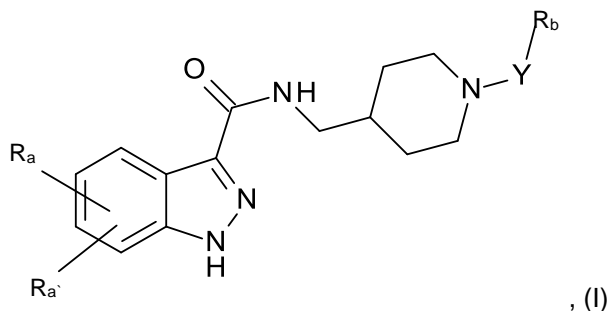
35 7. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 5, у якому зазначені депресивні розлади вибирають з групи, що складається з таких як: глибокий депресивний розлад (MDD), атипова депресія (AD), меланхолічна депресія, психотична глибока депресія (PMD), кататонічна депресія, післяпологова депресія (PPD), сезонний афективний розлад (SAD), дистимія та неспецифічний депресивний розлад (DD-NOS).

8. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 1, у якому зазначені розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами, вибирають з групи розладів, пов'язаних із зловживанням психостимуляторами.

40 9. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 1, у якому зазначені шизофренічні розлади вибирають з групи, що складається з таких як: параноїдальна шизофренія, гебефренічна шизофренія, кататонічна шизофренія, звичайна шизофренія, залишкова шизофренія та недиференційована шизофренія.

45 10. Застосування 1H-індазол-3-карбоксаміду за п. 1, у якому зазначені ракові розлади вибирають з групи, що складається з таких як: рак передміхурової залози, підшлункової залози, яєчників, рак ободової та прямої кишки та MLL-асоційована лейкемія.

50 11. Спосіб лікування патологічного стану, що виникає з неконтрольованої активації та/або надекспресії GSK-3β, вибраного з групи, що складається з таких як: (i) інсулінорезистентні розлади; (ii) нейродегенеративні захворювання; (iii) розлади настрою; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади; (vi) запалення, (vii) розлади, пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади, шляхом введення людині, яка потребує такого лікування, ефективної кількості 1H-індазол-3-карбоксаміду, що має наступну загальну формулу (I):



у якій

- 5 R_a та $R_{a'}$, що є однаковими або відрізняються один від іншого, являють собою атом водню; атом галогену; C_1 - C_6 алкілну, C_2 - C_6 алкенільну, C_2 - C_6 алкінільну та C_1 - C_6 алкоксигрупу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідроксигрупа, $-NH_2$ та C_1 - C_3 алкоксигрупа; карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що включає від 3 до 12 членів, необов'язково заміщене одним або
- 10 більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідроксигрупа, C_1 - C_6 алкіл, C_1 - C_6 алкоксигрупа, $-NR_1R_2$, $-C(O)OH$, $-C(O)OR_1$ та $-C(O)NR_1R_2$; Y являє собою зв'язок, C_1 - C_6 алкілну, C_2 - C_6 алкенільну або C_2 - C_6 алкінільну групу, необов'язково заміщену одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що включає такі як: галоген, гідроксигрупа, $-NH_2$ та C_1 - C_3 алкоксигрупа;
- 15 R_b являє собою карбоциклічне або гетероциклічне кільце, аліфатичне або ароматичне, що включає від 3 до 12 членів, заміщене одним або більшою кількістю замісників, вибраних з групи, що складається з таких як: галоген, гідроксигрупа, нітрогрупа, ціаногрупа, $-CF_3$, C_1 - C_6 алкоксигрупа, бензилоксигрупа, C_1 - C_4 алкіл, C_2 - C_4 алкеніл та C_2 - C_4 алкініл, $-NHSO_2CH_3$, $-SO_2NH_2$, $-Z-C(O)OH$, $-Z-C(O)OR_1$ та $-Z-C(O)NR_1R_2$, де Z являє собою σ -зв'язок або (C_1-C_3) алкіл;
- 20 R_1 та R_2 незалежно являють собою атом водню, C_1 - C_4 алкілну групу, C_2 - C_4 алкенільну групу, C_2 - C_4 алкінільну групу та фенільну групу; або його солей приєднання з фармакологічно прийнятними органічними та неорганічними кислотами та основами.
- 25 12. Застосування фармацевтичної композиції, що включає ефективну кількість щонайменше однієї сполуки формули (I) за п. 1, її солі з фармакологічно прийнятною органічною або неорганічною кислотою або основою, або її складноефірних проліків та щонайменше один інертний фармакологічно прийнятний ексципієнт, для лікування патологічного стану, що виникає з неконтрольованої активації та/або надекспресії GSK-3 β , вибраного з групи, що складається з таких як: (i) інсулінорезистентні розлади, такі як діабет типу 2, синдром X, ожиріння та синдром полікістозу яєчників; (ii) нейродегенеративні захворювання, такі як хвороба Паркінсона, хвороба Альцгеймера, хвороба Гентінгтона та спінальні нейродегенеративні розлади; (iii) розлади настрою, такі як біполярні розлади та депресивні розлади; (iv) шизофренічні розлади; (v) ракові розлади, такі як рак передміхурової залози, підшлункової залози, яєчників, рак ободової та прямої кишки та MLL-асоційована лейкемія; (vi) запалення, (vii) розлади, пов'язані із
- 30 зловживання психоактивними речовинами; та (viii) епілептичні напади.
- 35 13. 1H-індазол-3-карбоксамідна сполука формули:
N-([1-(2,4-дихлорбензил)піперидин-4-іл]метил)-5-метоксі-1H-індазол-3-карбоксамід або N-([1-(4-(бензилокси)бензил)піперидин-4-іл]метил)-5-метоксі-1H-індазол-3-карбоксамід.

Комп'ютерна верстка Д. Шеверун

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601