



УКРАЇНА

(19) UA (11) 79537 (13) C2

(51) МПК (2006)

A61P 23/00

C07D 211/26 (2007.01)

C07D 401/12 (2007.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ІНДАЗОЛАМІДИ З АНАЛГЕТИЧНОЮ АКТИВНІСТЮ

1

2

(21) а200508163

(22) 26.01.2004

(24) 25.06.2007

(86) PCT/EP2004/000647, 26.01.2004

(31) MI2003A000287

(32) 18.02.2003

(33) IT

(46) 25.06.2007, Бюл. № 9, 2007 р.

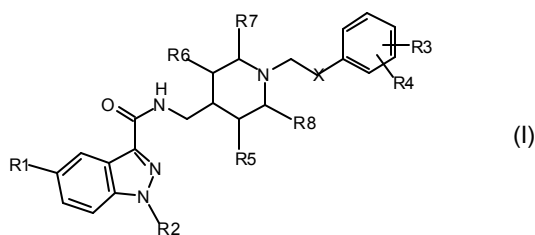
(72) Алісі Марія Алессандра, ІТ, Каццолла Нікола ,  
ІТ, Гулієлмотті Анджело , ІТ, Фурлотті Гвідо , ІТ,  
Луна Джузеппе , ІТ, Поленцані Лоренцо , ІТ(73) АЦЬЄНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРА-  
НЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.П.А., ІТ

(56) US 3705175 A

EP 0732333 A

EP 0908459 A

(57) 1. Індазоламід формули I:



у якій

Х являє собою NHC(O) або C(O)NH групу,  
R1 являє собою атом водню або атом галогену,  
або амінокарбоніл, ацетиламіногрупу, сульфоніл-  
метил, аміноссульфонілметил, лінійну або розгалу-  
жену C<sub>1-3</sub>залкільну або C<sub>1-3</sub>залкоксігрупу,  
R2 являє собою атом водню або лінійну або роз-  
галужену C<sub>1-6</sub>алкільну групу або арил(C<sub>1-3</sub>)алкільну  
групу, де вказані вище групи необов'язково замі-  
щені одним або більше замісниками, вибраними з  
групи, що включає атоми галогену, C<sub>1-3</sub>залкіл та C<sub>1-3</sub>-  
залкоксігрупу,

R3 та R4, які можуть бути однаковими або різними,  
являють собою атом водню або атом галогену,  
або аміногрупу, нітрогрупу, гідроксил, лінійну або  
розгалужену C<sub>1-3</sub>залкільну групу, C<sub>1-3</sub>залкоксігрупу,  
ді(C<sub>1-3</sub>)алкіламіногрупу, ацетиламіногрупу або O-

(C<sub>1-3</sub>)алкілфенільну групу, або R3 та R4, разом,  
утворюють 5-7-членне кільце, у якому один або  
два з вказаних членів можуть являти собою гете-  
роатом, вибраний з N, S та O,  
R5, R6, R7 та R8, які можуть бути однаковими або  
різними, являють собою H або метил;  
та його солі приєднання кислот з фармацевтично  
прийнятними органічними та неорганічними кисло-  
тами.

2. Індазоламід за п. 1, який **відрізняється** тим, що  
R1 являє собою H, метил або метоксигрупу.

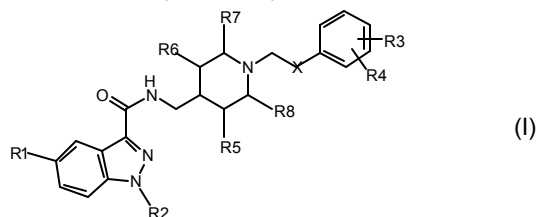
3. Індазоламід за п. 1 або 2, який **відрізняється**  
тим, що R2 являє собою H, метил або ізопропіл.

4. Індазоламід за будь-яким з пп. 1-3, який **відрі-  
зняється** тим, що R3 являє собою H, метил, гідро-  
ксил, аміно або диметиламіногрупу.

5. Індазоламід за будь-яким з пп. 1-4, який **відрі-  
зняється** тим, що R4 являє собою H, метил або  
гідроксил.

6. Індазоламід за будь-яким з пп. 1-5, який **відрі-  
зняється** тим, що R5, R6, R7 та R8 являють со-  
бою H.

7. Індазоламід за будь-яким з пп. 1-6, який **відрі-  
зняється** тим, що сіль приєднання фармацевтично  
прийнятної кислоти вибирають з групи, що вклю-  
чає такі кислоти як: щавлева кислота, малеїнова  
кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота,  
винна кислота, молочна кислота, метансульфоно-  
ва кислота, пара-толуолсульфонова кислота, со-  
ляна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота.  
8. Фармацевтична композиція, що містить ефекти-  
вну кількість сполуки формули (I):



у якій

Х являє собою NHC(O) або C(O)NH групу,  
R1 являє собою атом водню або атом галогену,  
або амінокарбоніл, ацетиламіногрупу, сульфоніл-

C2  
(13)79537  
(11)UA  
(19)

метил, аміносультонілметил, лінійну або розгалужену С<sub>1-3</sub>алкілну або С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, R2 являє собою атом водню або лінійну чи розгалужену С<sub>1-6</sub>алкілну групу або арил(С<sub>1-3</sub>)алкілну групу, де вказані вище групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає атоми галогену, С<sub>1-3</sub>алкіл та С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, R3 та R4, які можуть бути однаковими або різними, являють собою атом водню або атом галогену, або аміногрупу, нітрогрупу, гідроксил, лінійну або

розгалужену С<sub>1-3</sub>алкілну групу, С<sub>1-3</sub>алкоксигрупу, ді(С<sub>1-3</sub>)алкіламіногрупу, ацетиламіногрупу або О-(С<sub>1-3</sub>)алкілфенільну групу, або R3 та R4, разом, утворюють 5-7-членне кільце, у якому один або два з вказаних членів можуть являти собою гетероатом, вибраний з N, S та O, R5, R6, R7 та R8, які можуть бути однаковими або різними, являють собою H або метил; або її сіль приєднання кислоти з фармацевтично прийнятною кислотою, та принаймні один фармацевтично прийнятний інертний інгредієнт.

Даний винахід відноситься до індазоламідів, що мають анагетичну активність, до способу їх одержання та до фармацевтичної композиції, що містить ці речовини.

Хронічний біль є широко розповсюдженим захворюванням. В середньому, від нього страждає приблизно 20% дорослого населення. Цей тип болю в основному пов'язаний з хронічними ураженнями та/або дегенеративними процесами. Типовими прикладами патологій, що характеризуються хронічним болем, є ревматоїдний артрит, остеоартрит, фіброміалгія, невротії, тощо. [Ashburn MA, Staats PS, Management of chronic pain. Lancet 1999; 353: 1865-69].

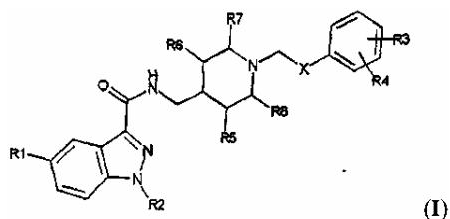
Анагетичні лікарські засоби, що застосовуються на сьогоднішній день, по суті відносяться до двох класів: нестероїдні протизапальні засоби (NSAIDs), які об'єднують анагетичну активність з протизапальною активністю, та опіоїдні анагетичні засоби. Ці класи складають основу для "аналгетичної шкали" з трьома ступенями, запропонованої Всесвітньою Організацією Охорони Здоров'я для фармацевтичного лікування болю [Textbook of pain. Четверте видання. P.D. Wall та R. Melzack Eds. Churchill Livingstone, 1999].

Хронічний біль часто ослаблює людину, є причиною втрати працездатності та погіршує якість життя. Тому, це має наслідки як у економічній так і у соціальній сфері. Крім того, існує значна кількість пацієнтів, больовий стан яких все ще не має прийнятної лікування [Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci. 2002 Nov; 5 Suppl: 1062-7].

Спроби всебічного дослідження, направлені на визначення придатних анагетичних сполук, все ще не привели до помітних результатів.

На сьогоднішній день, несподівано, знайдено, що нове сімейство індазоламідів має ці властивості.

Таким чином, у першому аспекті, даний винахід відноситься до індазоламідів формули I:



(I)

у якій

X являє собою NHC(O) або C(O)NH групу,

R1 являє собою атом водню або атом галогену, або амінокарбоніл, ацетиламіно групу, сульфонілметил, аміносультонілметил, лінійну або розгалужену С<sub>1-3</sub> алкілну або С<sub>1-3</sub> алкокси групу,

R2 являє собою атом водню або лінійну або розгалужену С<sub>1-6</sub> алкілну групу або арил(С<sub>1-3</sub>)алкілну групу, де вказані вище групи необов'язково заміщені одним або більше замісниками, вибраними з групи, що включає атоми галогену, С<sub>1-3</sub> алкіл та С<sub>1-3</sub> алкокси групу,

R3 та R4, які можуть бути однаковими або різними, являють собою атом водню або атом галогену, або аміно групу, нітро групу, гідроксил, лінійну або розгалужену С<sub>1-3</sub> алкілну групу, С<sub>1-3</sub> алкокси групу, ди(С<sub>1-3</sub>)алкіламіно групу, ацетиламіно групу або О-(С<sub>1-3</sub>)алкілфенільну групу, або R3 та R4, разом, утворюють 5- - 7-членне кільце, у якому один або два з вказаних членів можуть являти собою гетероатом, вибраний з N, S та O, R5, R6, R7 та R8, які можуть бути однаковими або різними, являють собою H або метил;

та їх солі приєднання кислот з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами.

Кращі значення R1 являють собою H, метил та метокси групу. Кращі значення R2 являють собою H, метил та ізопропіл.

Кращі значення R3 являють собою H, метил, гідроксил, аміно та диметиламіно групу.

Кращі значення R4 являють собою H, метил та гідроксил. Краще значення R5, R6, R7 та R8 являє собою H.

Анагетична активність сполук формули (I) показана з допомогою двох експериментальних моделей на пацюках: механічна гіпералгезія, викликана CFA, та механічна гіпералгезія при діабетичній невротії, викликана стрептозотоцином.

Як відомо з попереднього рівня техніки, згадані вище експериментальні моделі можуть розглядатися як прогнозуючі активність у людини.

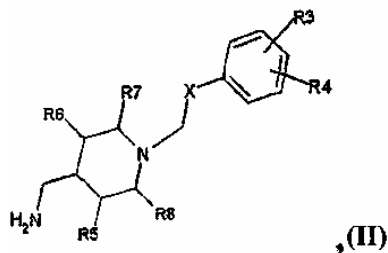
CFA-викликана гіпералгезія представляє собою синдром, що характеризується активацією ланцюжків, що призначені для контролювання запальної відповіді та пов'язані з появою станів, які впливають на відчуття болю. Особливо, введення CFA здатне викликати периферично вивільнення

"запального супу" (медіатори запальної відповіді та аллогенних засобів), що відповідає за локальне ушкодження, та центрально, у спинному мозку, біохімічні зміни, що підтримують посилення відчуття болю. Як добре відомо, ця модель представляє собою ефективний інструмент для вивчення ліків для застосування у лікуванні запального болю у людини та, зокрема, у контролюванні станів, таких як гіпералгезія та аллодинія (allodynia).

Типовими прикладами патологій людини, що характеризуються цим типом болю, пов'язаного з дегенеративними запальними процесами, є ревматоїдний артрит та остеоартрит.

При цьому, діабетична невропатія, викликана стрептозотоцином у пацієнтів, представляє собою інсулін-залежний синдром, що характеризується супутнім зниженням у швидкості провідності рухового та чуттєвого нервів та появою ряду аномальностей у відчутті болю. Як добре відомо, ця експериментальна модель представляє собою корисний інструмент для вивчення ліків для застосування у лікуванні невропатичного болю у людини. Зокрема, ця модель представляє собою ефективний приклад великої групи типів невропатичного болю, що характеризуються таким явищем, як гіпералгезія та аллодинія, що є результатом первинних уражень або дисфункцій нервової системи. Типовими прикладами патологій людини, що характеризуються дисфункціями цього типу та присутністю невропатичного болю, є діабет, рак, імунodefіцит, травма, ішемія, розсіяний склероз, ішиас, невралгія трійничного нерву та після-герпетичний синдром.

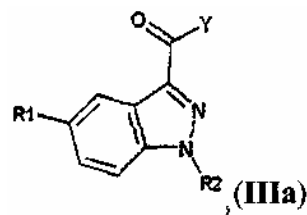
У другому аспекті, даний винахід відноситься до способу одержання сполук формули (I) та їх солей приєднання кислот з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами, який відрізняється тим, що він включає наступні стадії: а) конденсація аміну формули (II)



у якій

X, R3, R4, R5, R6, R7 та R8 приймають значення, вказані вище,

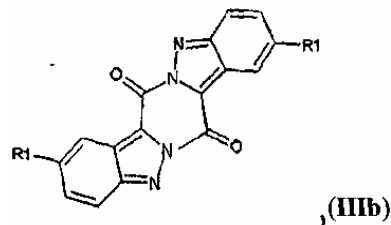
з похідною сполукою індазолкарбонової кислоти формули (IIIa)



у якій

R1 та R2 приймають значення, вказані вище, та

Y являє собою атом Cl або Br, або групу OR або OC(O)R, у яких R являє собою алкіл з лінійним або розгалуженим ланцюжком, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю, або формули (IIIb)



у якій

R1 приймає значення, вказані вище,

з одержанням індазоламідів формули (I), та

b) необов'язково, з утворенням солі приєднання кислоти індазоламідів формули (I) з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою.

Амін формули (II) може бути одержаний у відповідності до звичайних способів, наприклад, шляхом алкілювання ізоніпекотаміду прийнятим галогенідом, а потім відновленням аміду до первинного аміну [WO 98/07728] або шляхом захиснення амінометилпіперидину бензальдегідом [Synthetic Communications 22(16), 2357-2360, 1992], алкілюванням з допомогою придатного галогеніду та зняттям захисту.

Проміжна сполука формули (II), у якій X, R3, R4, R5, R6, R7 та R8 приймають значення, вказані вище, є новою.

Таким чином, у третьому аспекті, даний винахід відноситься до проміжної сполуки формули (II), у якій X, R3, R4, R5, R6, R7 та R8 приймають значення, вказані вище.

Індазоли формул (IIIa) та (IIIb) також можуть бути одержані відповідно до загальновідомих способів. Наприклад, сполуки формули (IIIa), у якій Y являє собою хлор, можуть бути одержані з допомогою тіонілхлориду з відповідної кислоти [J. Med. Chem, 1976, том 19 (6), стор.778-783], у той час як сполуки формули (IIIa), у якій Y являє собою OR або OC(O)R, можуть бути одержані з допомогою відомих реакцій естерифікації або відомих реакцій для утворення змішаних ангідридів [R.C. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH, стор.965-966]. У свою чергу, сполуки формули (IIIb) можуть бути одержані відповідно до [J.O.C. 1958, том 23, стор.621].

В одному втіленні способу даного винаходу, стадію (а) виконують введенням у реакцію сполуки формули (II) зі сполукою формули (IIIa), у якій Y являє собою хлор, зі сполукою формули (IIIb) у присутності прийнятного розріджувача та при температурі у інтервалі між 0 та 140°C впродовж часу у інтервалі між 0,5 та 20 годинами.

Переважно, температура реакції знаходиться у інтервалі між 15 та 40°C. Переважно, час реакції коливається від 1 до 14 годин.

Переважно, розріджувач є апротонним, полярним або неполярним. Навіть ще краще, якщо використовують апротонний неполярний розріджу-

вач. Приклади прийнятних апротонних неполярних розріджувачів включають ароматичні вуглеводні, наприклад, толуол. Приклади прийнятних апротонних полярних розріджувачів включають диметилформамід та дихлорметан.

У втіленні, у якому використовують сполуку формули (IIIa), у якій Y являє собою Cl або Br, зазначена вище стадія (a) може бути здійснена у присутності акцептора органічної або неорганічної кислоти.

Приклади прийнятних акцепторів органічної кислоти включають піридин, триетиламін та подібні. Приклади прийнятних акцепторів неорганічної кислоти включають карбонати та бікарбонати лужних металів.

Відповідно до способу даного винаходу, у стадії (b), додаванню фармацевтично прийнятної органічної або неорганічної кислоти до індазоламід формули (I), одержаного у стадії a), переважно передуює стадія виділення вказаного індазоламід.

Типові приклади фармацевтично прийнятних кислот включають такі кислоти як: щавлева кислота, малеїнова кислота, метансульфонова кислота, пара-толуолсульфонова кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, винна кислота, молочна кислота, соляна кислота, фосфорна кислота, сірчана кислота.

У четвертому аспекті, даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що містить ефективну кількість сполуки формули (I) або її солі приєднання з фармацевтично прийнятною кислотою, та принаймні один фармацевтично прийнятний інертний інгредієнт.

Типовим прикладом патологічного стану, що може ефективно лікуватися фармацевтичною композицією відповідно до даного винаходу, є хронічний біль. Зазвичай, цей хронічний біль приписується хронічним ураженням або дегенеративним процесам, таким як, наприклад, ревматоїдний артрит, остеоартрит, фіброміалгія, онкологічний біль, невропатичний біль та подібні.

Переважно, фармацевтичні композиції даного винаходу одержують у вигляді придатних форм дозування.

Приклади придатних форм дозування включають таблетки, капсули, покриті таблетки, гранули, розчини та сиропи для перорального застосування; креми, мазі та лікарські пластирі для місцевого застосування; суппозиторії для ректального застосування та стерильні розчини для застосування як ін'єкції, аерозолі або для офтальмологічного застосування.

Переважно, ці форми дозування формулюються таким чином, щоб забезпечити контрольоване вивільнення впродовж деякого часу сполуки формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною кислотою. Особливо, в залежності від типу лікування, необхідний час вивільнення може бути дуже коротким, нормальним або тривалим.

Форми дозування також можуть містити інші інгредієнти, що звичайно використовуються, такі як: консерванти, стабілізатори, поверхнево-активні речовини, буфери, солі для регулювання осмотичного тиску, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, смакові добавки та подібні.

Крім того, при необхідності для певних видів

лікування, фармацевтична композиція даного винаходу може містити інші фармацевтично активні інгредієнти, одночасне застосування яких є корисним.

Кількість сполуки формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною кислотою у фармацевтичній композиції даного винаходу може змінюватися у широкому інтервалі в залежності від відомих факторів, наприклад, типу хвороби, яку необхідно лікувати, серйозності захворювання, ваги тіла пацієнта, форми дозування, вибраного шляху застосування, числа прийомів на добу та ефективності вибраної сполуки формули (I). Однак, оптимальна кількість може бути легко та у плановому порядку визначена спеціалістом, кваліфікованим у даному рівні техніки.

Звичайно, кількість сполуки формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною кислотою у фармацевтичній композиції даного винаходу буде такою, щоб забезпечити рівень застосування між 0,001 та 100 мг/кг/день. Навіть більш краще, ця кількість буде дорівнювати величині між 0,1 та 10 мг/кг/день.

Форми дозування фармацевтичної композиції даного винаходу можуть бути одержані відповідно до технологій, які добре відомі хімікам-фармацевтам, включаючи змішування, гранулювання, утворення таблетки, розчинення, стерилізацію та подібні процедури.

Наступні приклади слугують для ілюстрації винаходу, однак, не обмежують його.

У наступних прикладах, замісники на ароматичному кільці (R3 та R4) показані з нумерацією великими літерами.

#### Приклад 1

2-(4-(Амінометил)-1-піперидил)-N-фенілацетамід дигідрохлорид (AF3R279)

(Сполука II: R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

a) N-гексагідро-4-піридилметил-N-фенілметиліденамін

Бензальдегід (12,7г; 0,12моль) додали по краплям до розчину 4-амінометилпіперидину (13,7г; 0,12моль) у толуолі (50мл).

Розчин, одержаний таким чином, перемішували при кімнатній температурі. Через 3 години, розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску та осад двічі обробили толуолом (2×50мл).

N-Гексагідро-4-тридилметил-N-фенілметиліденамін (25г) одержали таким чином та використовували без додаткового очищення.

b) 2-(4-(амінометил)-1-піперидил)-N-фетлацетамід

Продукт (26,3г; 0,13моль), одержаний як описано у стадії a), показаний вище, розчинили у абсолютному етиловому спирті (100мл) та додали до суспензії, що містить N-2-хлорацетиланілін (22,4г; 0,13моль), одержаний як описано у [Beilstein (I) Syst. No 1607, стор.243], та безводний карбонат калію (33г; 0,24моль) у абсолютному етиловому спирті (250мл).

Суспензію, одержану таким чином, нагрівали зі зворотним холодильником протягом 16 годин. Реакційну суміш залишили охолотитися до кімнатної температури та відфільтрували. Фільтрат випарили при зниженому тиску та осад, одержаний таким

чином, суспендували у 3N HCl (90мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин.

Розчин перенесли у ділильну лійку та кислотну водну фазу промили 4 рази етилацетатом (4×50мл). Водну фазу підружили до pH 13 з допомогою 6N NaOH та екстагували дихлорметаном (80мл). Органічну фазу висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску з одержанням 2-(4-(амінометил)-1-піперидил)-N-фенілацетаміду (10г).

с) 2-(4-(амінометил)-1-піперидил)-N-фенілацетамід дигідрохлорид

Продукт (4г), одержаний як описано у стадії b), показаний вище, перетворили у відповідний дигідрохлорид шляхом розчинення у етанолі (60мл), додаючи хлористий етанол (5мл) та кристалізуючи з 95° етанолу.

Таким чином одержали 2-(4-(амінометил)-1-піперидил)-N-фенілацетамід дигідрохлорид (3,5г).

Температура плавлення: 288°C (розклад)

Елементний аналіз

Для C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O·2HCl·H<sub>2</sub>O

	C	H	N
Знайдено %	49,73	7,55	12,21
Розраховано %	49,71	7,45	12,42

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,44-1,70 (m, 2H); 1,71-2,20 (m, 3H); 2,77 (s, 2H); 3,04-3,26 (m, 4H); 4,18 (s, 2H); 7,12 (t, J=7Гц, 1H); 7,35 (t, J=7Гц, 2H); 7,66 (d, J=7Гц, 2H); 8,33 (широкий s, 3H); 10,18 (s, 1H); 11,07 (s, 1H).

Приклад 2

N3-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид (AF3R172)

(Сполука I: R1=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, X=C(O)NH)

1-(1-Метилетил)-1H-індазол-3-карбоксил хлорид (17,5г; 0,079моль), одержаний як описано у [EP-A-0975623], додали порціями до суспензії продукту (19,5г; 0,079моль), одержаного як описано у Прикладі 1b), у толуолі (300мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску. Осад обробили з допомогою 1N NaOH (100мл) та дихлорметаном (100мл) та перенесли у ділильну лійку.

Органічну фазу відділили та висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, потім розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску та осад (20г), одержаний таким чином, очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи сумішшю 7/3 гексан/етилацетат.

Одержаний продукт перетворили у відповідний гідрохлорид шляхом розчинення у етилацетаті, додаючи хлористий етанол та кристалізуючи з 9/1 суміші етилацетат/абсолютний етанол.

Таким чином одержали бажаний продукт (12,8г).

Температура плавлення: 201-202°C (розклад)

Елементний аналіз

Для C<sub>25</sub>H<sub>31</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl

	C	H	N
Знайдено %	63,83	5,74	14,75
Розраховано %	63,89	6,86	14,90

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,55 (d, J=7Гц, 6H); 1,50-2,10 (m, 5H); 3,00-3,70 (m, 6H); 4,16 (s, 2H); 5,08 (септет, J=7Гц, 1H); 7,11 (t, J=7Гц, 1H); 7,20-7,50 (m, 4H); 7,66 (d, J=8Гц, 2H); 7,79 (d, J=8Гц, 1H); 8,18 (d, J=8Гц, 1H); 8,37 (t, J=6Гц, 1H); 10,03 (широкий s, 1H); 11,04 (s, 1H).

Приклад 3

N3-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1H-індазол-3-карбоксамід тозилат (AF3R276)

(Сполука I: R1=R2=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

Розчин продукту (5,7г; 0,026моль), одержаного як описано у Прикладі 1b), у дихлорметані (30мл) додали, через крапельну лійку, до суспензії 7H,14H-індазолу[2',3':4,5]шразио[1,2-b]індазол-7,14-диону (3,7г; 0,013моль), одержаного як описано у [J.O.C. 1958, том 23, стор.621, у толуолі (30мл)].

Після перемішування при кімнатній температурі протягом 18 годин, реакційну суміш перенесли у ділильну лійку. Додали дихлорметан (30мл) та органічну фазу промили з допомогою 1N NaOH. Органічну фазу відділили та висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Потім розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску та продукт, одержаний таким чином, перетворили у відповідний тозилат шляхом розчинення у етилацетаті, додаючи стехіометричну кількість п-толуолсульфонової кислоти та пере-кристалізуючи з 95° етанолу.

Таким чином одержали бажаний продукт (4,3г).

Температура плавлення: 215,5-217,5°C

Елементний аналіз

Для C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S·1/2H<sub>2</sub>O

	C	H	N
Знайдено %	60,71	5,92	12,24
Розраховано %	60,82	5,98	12,23

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,48-1,73 (m, 2H); 1,77-2,10 (m, 3H); 2,28 (s, 3H); 2,93-3,65 (m, 6H); 4,10 (s, 2H); 7,07-7,67 (m, 12H); 8,18 (d, J=8Гц, 1H); 8,53 (t, J=6Гц, 1H); 9,63 (широкий s, 1H); 10,52 (s, 1H); 13,57 (s, 1H).

Приклад 4

N3-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1-бензил-1H-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид (AF3R277)

(Сполука I: R1=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, X=C(O)NH)

а) 1-бензил-1H-індазол-3-карбоксил хлорид

Тіонілхлорид (5,6мл; 0,077моль) додали до суспензії 1-бензил-1H-індазол-3-карбонової кислоти (6,5г; 0,026моль), одержаної як описано у [J. Med. Chem., 1976, том 19 (6), стор.778-783], у толуолі (65мл), та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску та осад двічі обробили толуолом (2×50мл) з одержанням бажаного продукту (7г), який використову-

вали без додаткового очищення.

b) N3-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1-бензил-1Н-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид

Працюючи відповідно до способу, подібного описаному у Прикладі 2, продукт (8,2г, 0,030моль), одержаний як описано у Прикладі 4а), ввели у реакцію з продуктом (7,5г; 0,030моль), одержаним як описано у Прикладі 1b), та продукт реакції перетворили у відповідний гідрохлорид.

Таким чином одержали бажаний продукт (4,5г).

Температура плавлення: 196-198°C

Елементний аналіз

Для  $C_{29}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl \cdot 1/2H_2O$

	C	H	N
Знайдено %	66,19	6,28	13,24
Розраховано %	66,09	6,31	13,29

$^1H$ -ЯМР ( $\delta$ ,  $CDCl_3$ ): 1,64-2,40 (m, 5H); 3,10-3,77 (m, 6H); 4,13 (s, 2H); 5,58 (s, 1H); 7,00-7,40 (m, 13H); 7,74 (d, J=8Гц, 1H); 8,34 (d, J=8Гц, 1H); 10,88 (s, 1H); 11,26 (широкий s, 1H).

Приклад 5

N3-((1-(2-оксо-2-((4-(фенілметил)окси)феніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1Н-індазол-3-карбоксамід (AF3R3 31)

(Сполука I:  $R_1=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $R_2=i-C_3H_7$ ,  $R_3=4-OCH_2C_6H_5$ ,  $X=C(O)NH$ )

a) N1-(4-((фенілметил)окси)феніл)-2-(4-(амінометил)-1-піперидил)етанамід гідрохлорид

Продукт (68г; 0,34моль), одержаний як описано у Прикладі 1а), ввели у реакцію з N1-(4-((фенілметил)окси)феніл)-2-хлоретанамідом (93,7г; 0,34моль), одержаним як описано у [Indian J. Appl. Chem. 1967, том 30(3-4), стор.91-95], працюючи відповідно до способу, подібного описаному у Прикладі 1b).

Маслянистий осад (120г), одержаний таким чином, очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи сумішшю 10/4/1 хлороформ/метанол/водний амоній.

Таким чином одержали N1-(4-((фенілметил)окси)феніл)-2-(4-(амінометил)-1-піперидил)етанамідну основу (70г), яку перетворили у відповідний дигідрохлорид шляхом розчинення у етанолі, додаючи хлористий етанол та перекристалізовуючи з абсолютного етанолу, з одержанням 65г бажаного продукту.

Елементний аналіз:

Для  $C_{21}H_{27}N_3O_2 \cdot 2HCl$

	C	H	N
Знайдено %	58,88	6,75	9,55
Розраховано %	59,16	6,86	9,85

$^1H$ -ЯМР ( $\delta$ ,  $DMSO-d_6$ ): 1,45-1,70 (m, 2H); 1,70-2,20 (m, 3H); 2,72 (s, 2H); 3,02-3,68 (m, 4H); 4,12 (s, 2H); 5,08 (s, 2H); 7,00 (d, J=9Гц, 2H); 7,26-7,48 (m, 5H); 8,56 (d, J=9Гц, 2H); 8,27 (s, 3H); 10,14 (s, 1H); 10,92 (s, 1H).

b) N3-((1-(2-оксо-2-((4-(фенілметил)окси)феніл)аміно)етил)-4-

піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1Н-індазол-3-карбоксамід

1-(1-Метилетил)-1Н-індазол-3-карбоксил хлорид (31,1г; 0,14моль), одержаний як описано у [EP-A-0975623], додали порціями до суспензії N1-(4-((фенілметил)окси)феніл)-2-(4-(амінометил)-1-піперидил)етанаміду (49,5г; 0,14моль), одержаного як описано у Прикладі 5а), у толуолі (500мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин та потім відфільтрували. Тверду речовину, одержану таким чином, обробили з допомогою 2N NaOH та дихлорметану. Цю суміш перенесли у ділильну лійку. Органічну фазу відділили та висушили над  $Na_2SO_4$ , розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску та осад (75г), одержаний таким чином, перекристалізували двічі з ізопропанолу з одержанням 56г бажаного продукту.

Температура плавлення: 113-115°C

Елементний аналіз

Для  $C_{32}H_{37}N_5O_3$

	C	H	N
Знайдено %	71,03	7,19	12,95
Розраховано %	71,22	6,91	12,98

$^1H$ -ЯМР ( $\delta$ ,  $DMSO-d_6$ ): 1,24-1,44 (m, 2H); 1,54 (d, J=7Гц, 6H); 1,48-1,78 (m, 3H); 2,10 (t, J=11Гц, 2H); 2,87 (d, J=11Гц, 2H); 3,05 (s, 2H); 3,24 (t, J=6Гц, 2H); 5,07 (септет, J=7Гц, 1H); 5,07 (s, 2H); 6,96 (d, J=9Гц, 2H); 7,20-7,48 (m, 7H); 7,54 (d, J=9Гц, 2H); 7,78 (d, J=9Гц, 1H); 8,19 (d, J=8Гц, 1H); 8,23 (t, J=6Гц, 1H); 9,52 (s, 1H).

Приклад 6

N3-((1-(2-((4-гідроксифеніл)аміно)-2-оксоетил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1Н-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид (AF3R278)

(Сполука I:  $R_1=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $R_2=i-C_3H_7$ ,  $R_3=4-OH$ ,  $X=C(O)NH$ )

Розчин продукту (36,5г; 0,068моль), одержаного як описано у Прикладі 5, у 95° етанолі (1000мл) гідрогенували у присутності 10% Pd-C (3,65г) при 40 пси протягом 5 годин. Реакційну суміш потім відфільтрували та фільтрат сконцентрували при зниженому тиску

Продукт, одержаний таким чином, перетворили у відповідний гідрохлорид шляхом розчинення у абсолютному етиловому спирті, додаючи хлористий етанол та перекристалізовуючи з абсолютного етанолу, з одержанням 20г бажаного продукту.

Температура плавлення: 277°C (розклад)

Елементний аналіз

Для  $C_{25}H_{31}N_5O_3 \cdot HCl$

	C	H	N
Знайдено %	61,76	6,76	14,44
Розраховано %	61,78	6,64	14,41

$^1H$ -ЯМР ( $\delta$ ,  $DMSO-d_6$ ): 1,55 (d, J=7Гц, 6H); 1,46-1,75 (m, 2H); 1,75-2,10 (m, 3H); 2,95-3,64 (m, 6H); 4,07 (s, 2H); 5,08 (септет, J=7Гц, 1H); 6,75 (d, J=9Гц, 2H); 7,20-7,31 (m, 1H); 7,35-7,49 (m, 3H); 7,79 (d, J=9Гц, 1H); 8,17 (dt, J=8; 1Гц, 1H); 8,36 (t, J=6Гц, 1H); 9,37 (s, 1H); 9,89 (широкий s, 1H); 10,62 (s, 1H).

## Приклад 7

N3-((1-(2-оксо-2-((4-нітрофеніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід (AF3R335)

(Сполука I: R1=R4=R5=R6=R7=R8=H, R2=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R3=4-NO<sub>2</sub>, X=C(O)NH)

а) 2-(4-(амінометил-N-піперидил)-N-(4-нітрофеніл)ацетамід

Продукт (28г; 0,14моль), одержаний як описано у Прикладі 1а), ввели у реакцію з N1-(4-нітрофеніл)-2-хлоретанамідом (30г; 0,14моль), працюючи відповідно до способу, подібного описаному у Прикладі 1b).

Маслянистий осад (20г) одержали таким чином та очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи сумішшю 10/4/1 хлороформ/метанол/водний амоній, з одержанням 15г бажаного продукту.

Елементний аналіз

Для C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>

	C	H	N
Знайдено %	57,23	7,00	18,98
Розраховано %	57,52	6,90	19,16

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): 1,20-1,40 (m, 2H); 1,48-1,78 (m, 3H); 2,17 (t, J=12Гц, 2H); 2,72 (d, J=7Гц, 2H); 2,89 (d, J=12Гц, 2H); 3,21 (s, 2H); 7,90 (d, J=9Гц, 2H); 8,23 (d, J=9Гц, 2H).

б) N3-((1-(2-оксо-2-((4-нітрофеніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід

1-(1-Метилетил)-1H-індазол-3-карбоксил хлорид (3,1г; 0,013моль), одержаний як описано у [EP-A-0975623], додали порціями до суспензії продукту (4,07г, 0,014моль), одержаного відповідно до Прикладу 7а), у толуолі (300мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Потім розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску. Осад обробили з допомогою 1N NaOH та дихлорметану. Цю суміш перенесли у ділільну лійку. Органічну фазу відділили та висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску. Осад, одержаний таким чином, очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи етилацетатом, з одержанням 2,8г бажаного продукту.

Елементний аналіз

Для C<sub>25</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>

	C	H	N
Знайдено %	62,62	6,38	17,33
Розраховано %	62,75	6,32	17,56

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,36-1,55 (m, 2H); 1,61 (d, J=7Гц, 6H); 1,66-1,98 (m, 3H); 2,32 (td, J=12; 2Гц, 2H); 2,95 (d, J=12Гц, 2H); 3,13 (s, 2H); 3,46 (t, J=7Гц, 2H); 4,89 (септет, J=7Гц, 1H); 7,19 (t, J=6Гц, 1H); 7,23-7,30 (m, 1H); 7,35-7,50 (m, 2H); 7,75 (d, J=9Гц, 2H); 8,21 (d, J=9Гц, 2H); 8,38 (dt, J=8; 1Гц, 1H); 9,60 (s, 1H).

## Приклад 8

5-метил-N3-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1H-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид (AF3R295)

(Сполука I: R1=CH<sub>3</sub>, R2=R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

а) 2,9-диметил-7H,14H-індазол[2',3':4,5]піразино[1,2-b]індазол-7,14-дион

Тіонілхлорид (11мл; 0,151моль) додали до суспензії 5-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти (12,2г; 0,056моль), одержаної як описано у [J. Heterocyclic Chem. 1964, том 1 (5) 239-241], у толуолі (130мл), та реакційну суміш нагрівали зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску та осад обробили двічі у толуолі з одержанням 12г бажаного продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, CDCl<sub>3</sub>): 2,54 (d, J=1Гц, 6H); 7,35 (dd, J=9; 2Гц, 2H); 7,85 (d, J=9Гц, 2H); 8,01 (m, 1H).

б) 5-метил-N3-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1H-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид

Продукт (4,5г; 0,018моль), одержаний відповідно до Прикладу 1b), та продукт (2,8г; 0,009моль), одержаний відповідно до Прикладу 8а), привели у взаємодію відповідно до способу, подібного описаному у Прикладі 3.

3,8г 5-метил-1H-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1H-індазол-3-карбоксамід одержали таким чином, та перетворили у відповідний гідрохлорид шляхом розчинення у етилацетаті, додаючи хлористий етанол та перекристалізовуючи з суміші 95/5 етилацетат/етанол з одержанням 2,7г бажаного продукту.

Температура плавлення: 252°C (розклад).

Елементний аналіз

Для C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl

	C	H	N
Знайдено %	62,62	6,38	15,70
Розраховано %	62,51	6,39	15,85

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,50-1,72 (m, 2H); 1,80-2,00 (m, 3H); 2,43 (s, 3H); 2,96-3,64 (m, 6H); 4,13 (s, 2H); 7,12 (t, J=7Гц, 1H); 7,24 (dd, J=9; 1,5Гц, 1H); 7,36 (t, J=7Гц, 2H); 7,50 (d, J=9Гц, 1H); 7,62 (d, J=7Гц, 2H); 7,95 (s, 1H); 8,46 (t, J=6Гц, 1H); 9,86 (широкий s, 1H); 10,52 (s, 1H); 13,51 (s, 1H).

## Приклад 9

5-метил-N3-((1-(2-оксо-2-(фетламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид (AF3R299)

(Сполука I: R1=CH<sub>3</sub>, R2=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R3=R4=R5=R6=R7=R8=H, X=C(O)NH)

а) ізопропіл 1-(1-метилетил)-5-метил-1H-індазол-3-карбоксилат

60% суспензію гідриду натрію у мінеральному маслі (17,1г; 0,43моль) додали до суспензії 5-метил-1H-індазол-3-карбонової кислоти (30г; 0,17моль), одержаної як описано у [J. Heterocyclic Chem. 1964, том 1 (5) 239-241], у диметилформаміді (450мл), та реакційну суміш нагріли до 70°C. Через 30 хвилин, додали ізопропіл бромід (48мл, 0,51моль).

Реакційну суміш перемішували протягом 6 годин при 70°C. Після охолодження, додали воду. Реакційну суміш перенесли у ділільну лійку та екстрагували диетилним ефіром. Органічну фазу промили насиченим розчином бікарбонату натрію та розчинник остаточно видалили випарюванням

при зниженому тиску.

20г масла одержали таким чином та очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи сумішшю 7/3 гексан/етилацетат, з одержанням 12г бажаного продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,47 (d, J=6Гц, 6H); 1,64 (d, J=7Гц, 6H); 2,50 (d, J=1Гц, 3H); 4,92 (септет, J=7Гц, 1H); 5,39 (септет, J=6Гц, 1H); 7,23 (dd, J=9; 1Гц, 1H); 7,40 (d, J=9Гц, 1H); 7,95 (квінтет, J=1Гц, 1H).

b) 1-(1-метилетил)-5-метил-1H-індазол-3-карбонова кислота

Суспензію продукту (8г, 0,03моль), одержаного відповідно до Прикладу 9а), у 1М NaOH (42мл) нагрівали зі зворотним холодильником протягом 3 годин. Потім її вилили у воду, підкислили з допомогою 2М HCl та екстагували дихлорметаном. Після випарювання розчинника при зниженому тиску, одержали 7г бажаного продукту.

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,61 (d, J=7Гц, 6H); 2,44 (s, 3H); 4,88 (септет, J=7Гц, 1H); 7,19 (d, J=9Гц, 1H); 7,34 (d, J=9Гц, 1H); 7,97 (s, 1H); 9,32 (широкий s, 1H).

c) 1-(1-метилетил)-5-метил-1H-індазол-3-карбоксил хлорид

Продукт (12,2г; 0,056моль), одержаний відповідно до Прикладу 9а), хлорували відповідно до способу, подібного до описаного у Прикладі 4а).

13,3г бажаного продукту одержали таким чином, та використовували без додаткового очищення.

d) 5-метил-N3-((1-(2-оксо-2-(феніламіно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід гідрохлорид

Продукт (3г; 0,012моль), одержаний відповідно до Прикладу 1b), додали до суспензії продукту (2,9г; 0,012моль), одержаного відповідно до Прикладу 9с), у толуолі (60мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин та потім розчинник видалили при зниженому тиску. Осад обробили з допомогою 2N NaOH та дихлорметану. Цю суміш перенесли у ділільну лійку. Органічну фазу відділили та висушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску. Осад (4г), одержаний таким чином, очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи сумішшю 97/3 хлороформ/метанол. Одержаний продукт перетворили у відповідний гідрохлорид шляхом розчинення у етилацетаті, додаючи хлористий етанол та кристалізуючи з абсолютного етанолу, з одержанням 2,3г бажаного продукту.

Температура плавлення: 241°C(розклад)

Елементний аналіз

Для C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>·HCl

	C	H	N
Знайдено %	64,69	7,09	14,44
Розраховано %	64,52	7,08	14,47

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, DMSO-d<sub>6</sub>): 1,59 (d, J=7Гц, 6H); 1,78-2,25 (m, 5H); 2,47 (s, 3H); 3,06-3,27 (m, 2H); 3,41 (t, J=6Гц, 2H); 3,56-3,77 (m, 2H); 4,01 (s, 2H); 4,83 (септет, J=7Гц, 1H); 7,06-7,39 (m, 6H); 7,76 (d, J=8Гц, 2H); 8,12 (s, 1H); 10,91 (s, 1H); 11,79 (широкий s, 1H).

Приклад 10

N3-((1-(2-оксо-2-((4-(диметиламіно)феніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід дигідрохлорид (AF3R301)

(Сполука I: R<sub>1</sub>=R<sub>4</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=H, R<sub>2</sub>=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>3</sub>=4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, X=C(O)NH)

a) 2-(4-(амінометил)-1-піперидил)-N-(4-(диметиламіно)феніл)-ацетамід

Продукт (25г; 0,12моль), одержаний відповідно до Прикладу 1a), ввели у реакцію з N1-(4-(диметиламіно)феніл)-2-хлоретанамідом (25,5г; 0,12 оль) відповідно до способу, подібного описаному у Прикладі 1b).

36г маслянистого осаду одержали та очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи сумішшю 10/4/1 хлороформ/метанол/водний амоній з одержанням 25г бажаного продукту.

Елементний аналіз:

Для C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O

	C	H	N
Знайдено %	66,53	9,30	18,97
Розраховано %	66,17	9,02	19,29

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, DMSO-d<sub>6</sub>+D<sub>2</sub>O): 1,18-1,50 (m, 2H); 1,55-1,78 (m, 3H); 2,15-2,35 (m, 2H); 2,80-3,10 (m, 10H); 3,34 (s, 2H); 6,67 (d, J=9Гц, 2H); 7,39 (d, J=9Гц, 2H).

b) N3-((1-(2-оксо-2-((4-(диметиламіно)феніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід дигідрохлорид

Працюючи відповідно до способу, подібного описаному у Прикладі 2, продукт (6,4г; 0,022моль), одержаний відповідно до Прикладу 10а), ввели у реакцію з 1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксил хлоридом (4,9г; 0,022моль) та продукт реакції перетворили у відповідний гідрохлорид.

Таким чином одержали 4,2г бажаного продукту.

Температура плавлення: 203°C (розклад)

Елементний аналіз

Для C<sub>26</sub>H<sub>36</sub>N<sub>6</sub>O<sub>2</sub>·2HCl·H<sub>2</sub>O

	C	H	N
Знайдено %	57,18	7,17	14,68
Розраховано %	57,14	7,10	14,81

<sup>1</sup>H-ЯМР (δ, CDCl<sub>3</sub>): 1,61 (d, J=7Гц, 6H); 1,78-2,30 (m, 5H); 3,16 (s, 6H); 3,00-3,90 (m, 6H); 4,31 (s, 2H); 4,90 (септет, J=7Гц, 1H); 7,25 (t, J=8Гц, 1H); 7,35-7,46 (m, 2H); 7,49 (d, J=9Гц, 1H); 7,70 (d, J=9Гц, 2H); 7,86 (d, J=9Гц, 2H); 8,30 (d, J=8Гц, 1H); 10,65 (широкий s, 2H); 11,55 (s, 1H).

Приклад 11

N3-((1-(2-оксо-2-((2,6-диметилфеніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід оксалат (AF3R305)

(Сполука I, R<sub>1</sub>=R<sub>5</sub>=R<sub>6</sub>=R<sub>7</sub>=R<sub>8</sub>=H, R<sub>2</sub>=i-C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>, R<sub>3</sub>=2-CH<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>=6-CH<sub>3</sub>, X=C(O)NH)

a) 2-(4-(амінометил)-1-піперидил)-N-(2,6-диметилфеніл)ацетамід дигідрохлорид

Продукт (32г; 0,16моль), одержаний відповідно



до Прикладу 1а), ввели у реакцію з N1-(2,6-диметилфеніл)-2-хлоретанамідом (31,6г; 0,16моль) відповідно до способу, подібного описаному у Прикладі 1b).

54г осаду отримали таким чином та перекристалізували з етиацетату з одержанням 45г бажаного продукту, який перетворили у відповідний гідрохлорид шляхом розчинення у етилацетаті, додаючи хлористий етанол та перекристалізовуючи з 95° етанолу з одержанням 40г бажаного продукту.

Елементний аналіз  
Для  $C_{16}H_{25}N_3O \cdot 2HCl$

	C	H	N
Знайдено %	55,12	7,77	20,22
Розраховано %	55,17	7,81	20,36

$^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1,43-1,71 (m, 2H); 1,73-2,06 (m, 3H); 2,18 (s, 6H); 2,71 (s, 2H); 3,05-3,66 (m, 4H); 4,25 (s, 2H); 7,10 (s, 3H); 8,35 (широкий s, 3H); 10,19 (широкий s, 1H); 10,33 (s, 1H).

b) N3-((1-(2-оксо-2-((2,6-диметилфеніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід оксалат

1-(1-Метилетил)-1H-індазол-3-карбоксил хлорид (11,3г; 0,051моль), одержаний як описано у [EP-A-0975623], додали порціями до суспензії продукту у вигляді основи (14,1г; 0,051моль), отриманого як описано у Прикладі 11а), у толуолі (200мл).

Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Після видалення розчинника випарюванням при зниженому тиску, осад обробили з допомогою 1N NaOH та дихлорметану. Цю суміш перенесли у ділильну ліжку. Органічну фазу відділили та висушили над  $Na_2SO_4$ , розчинник видалили випарюванням при зниженому тиску. Осад (20г), одержаний таким чином, очистили з допомогою флеш хроматографії, елюючи етилацетатом. Одержаний продукт перетворили у відповідний оксалат шляхом розчинення у етилацетаті, додаючи стехіометричну кількість щавлевої кислоти та кристалізуючи з 95° етанолом, з одержанням 7,8г бажаного продукту.

Температура плавлення: 214°C (розклад)

Елементний аналіз

Для  $C_{27}H_{35}N_5O_2 \cdot C_2H_2O_4$

	C	H	N
Знайдено %	63,09	6,80	12,73
Розраховано %	63,14	6,76	12,70

$^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1,54 (d, J=7Гц, 6H); 1,42-1,64 (m, 2H); 1,72-1,92 (m, 3H); 2,15 (s, 6H); 2,78 (t, J=12Гц, 2H); 3,17-3,40 (m, 4H); 3,81 (s, 2H); 5,08 (септет, J=7Гц, 1H); 6,20 (широкий s, 2H); 7,09 (s, 3H); 7,20-7,30 (m, 1H); 7,38-7,48 (m, 1H); 7,79 (d, J=9Гц, 1H); 8,17 (d, J=8Гц, 1H); 8,31 (t, J=6Гц, 1H); 9,68 (s, 1H).

Приклад 12

N3-((1-(2-оксо-2-((4-амінофеніл)аміно)етил)-4-піперидил)метил)-1-(1-метилетил)-1H-індазол-3-карбоксамід дигідрохлорид (AF3R292)

(Сполука I:  $R_1=R_4=R_5=R_6=R_7=R_8=H$ ,  $R_2=i-C_3H_7$ ,  $R_3=4-NH_2$ ,  $X=C(O)NH$ )

Розчин продукту (1,4г; 0,003моль), одержаного відповідно до Прикладу 7b), у абсолютному етиловому спирті (50мл) гідрогенували у присутності 10% Pd-C (90мг) при 40 псі протягом 3 годин. Потім цю суміш відфільтрували та фільтрат сконцентрували при зниженому тиску. Продукт, одержаний таким чином, перетворили у відповідний дигідрохлорид шляхом розчинення у етилацетаті, додаючи хлористий етанол та кристалізуючи з сумішшю 95/5 етилацетат/етанол, з одержанням 0,7 г бажаного продукту, температура плавлення: 252°C (розклад)

Елементний аналіз

Для  $C_{25}H_{32}N_6O_2 \cdot 2HCl \cdot H_2O$

	C	H	N
Знайдено %	55,70	6,52	15,44
Розраховано %	55,66	6,73	15,58

$^1H$ -ЯМР ( $\delta$ , DMSO- $d_6$ ): 1,55 (d, J=7Гц, 6H); 1,40-2,09 (m, 5H); 2,96-3,71 (m, 6H); 4,16 (s, 2H); 5,00 (септет, J=7Гц, 1H); 7,20-7,38 (m, 3H); 7,30-7,48 (m, 1H); 7,70 (d, J=9Гц, 2H); 7,79 (d, J=9Гц, 2H); 8,17 (d, J=8Гц, 1H); 8,37 (t, J=6Гц, 1H); 10,03 (широкий s, 4H); 11,17 (s, 1H).

Випробування

1. CFA-викликана механічна гіпералгезія у пацюків

Використовували CD пацюків чоловічої статі з вагою 150-200г по прибутті.

З допомогою анальгезимерта, вибрали пацюків з порогом відповіді на механічний ноцицептивний подразник в інтервалі від 150 до 180г. Застосовуючи поступове підвищення тиску на дорсальну частину лівої задньої кінцівки пацюка, цей пристрій дає можливість записати ноцифенсивну відповідь (nocifensive response), виражену у грамах, по відношенню до моменту, у який тварина забирає кінцівку [Randall LO та Selitto JJ. A method for the measurement of analgesic activity on inflamed tissue. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther 1957; 111:409-419].

Гіпералгезію викликали шляхом однобічної ін'єкції 150μл "Повного ад'юванта Фрейнда" (CFA) у поверхню лівої задньої кінцівки тварини [Andrew D, Greenspan JD. Mechanical and heat sensitization of cutaneous nociceptors after peripheral inflammation in the rat. J Neurophysiol. 1999; 82(5): 2649-2656; Hargreaves K, Dubner R, Brown R, Flores C, Joris J. A new and sensitive method for measuring thermal nociception in cutaneous hyperalgesia. Pain 1988; 32: 77-88].

Тестові сполуки випробовували (доза:  $10^{-5}$  моль/кг), проводячи тест через 23 години після ін'єкції CFA.

Через одну годину після обробки, больовий поріг, виміряний на контрольних тваринах, порівняли з порогом, виміряним на тваринах, оброблених тестовим продуктом. Контрольних тварин обробили тим же наповнювачем (вода), що використовується для застосування тестових продуктів. Результати проілюстровані у Таблиці 1.

Таблиця 1

Вплив на CFA

Обробка	Кількість пацюків	Больовий поріг (г) через 1 годину після обробки
Наповнювач	12	120±6,1
AF3R172	12	175±10,2
AF3R278	12	164±10,2
AF3R301	12	151±10,7
AF3R276	12	185±15,9
AF3R277	12	170±10,7
AF3R295	12	202±17,0
AF3R299	12	167±8,5
AF3R305	12	174±8,4
AF3R292	12	154±11,5
AF3R331	12	156±8,7
AF3R335	12	168±6,8

Больовий поріг нормальних тварин еквівалентна вага/вік=155±2,1г

2. Механічна гіпералгезія у пацюків зі стрептозотин-викликаним діабетом

Використовували CD пацюків чоловічої статі з вагою 240-300г по прибутті. Діабетичний синдром викликали з допомогою однієї внутрішньочеревної (i.p.) ін'єкції 80мг/кг стрептозотина, розчиненого у стерильному фізіологічному розчині [Courteix C, Eschaler A, Lavarenne J. Streptozotocin-induced diabetic rats: behavioural evidence for a model of chronic pain. Pain, 1993; 53: 81-88; Bannon AW, Decker MW, Kim DJ, Campbell JE, Americ SP. ABT-594, a novel cholinergic channel modulator, is efficacious in nerve ligation and diabetic neuropathy models of neuropathic pain. Brain Res. 1998; 801: 158-63].

Принаймні через три тижні після ін'єкції стрептозотина, вибрали пацюків з рівнем глікемії ≥300мг/дл та порогом відповіді на механічний но-

цицептивний подразник 120г. Рівні глікемії вимірювали з допомогою рефлектометра, використовуючи активні смужки, просочені оксидазою глюкози. Больовий поріг вимірювали, використовуючи анальгезиметр. Застосовуючи поступове підвищення тиску на дорсальну частину лівої задньої кінцівки пацюка, цей пристрій дає можливість записати ноцифенсивну відповідь, виражену у грамах, по відношенню до моменту, у який тварина забирає кінцівку.

Через дві години після обробки, больовий поріг, виміряний на контрольних тваринах, порівняли з порогом, виміряним на тваринах, оброблених тестовим продуктом (доза: 10<sup>-5</sup> моль/кг).

Контрольних тварин обробили тим же наповнювачем (вода), що використовується для застосування тестових продуктів. Результати проілюстровані у Таблиці 2.

Таблиця 2

Вплив на діабетичну невропатію

Обробка	Кількість пацюків	Больовий поріг (г) через 2 години після обробки
Наповнювач	8	114±2,7
AF3R172	8	186±13,0
AF3R278	8	240±16,5
AF3R301	8	201±13,8
AF3R276	8	210±10,9
AF3R277	8	188±11,0
AF3R295	8	212±14,6
AF3R299	8	200±10,7
AF3R305	8	189±9,2
AF3R292	8	202±8,7
AF3R331	8	192±11,5
AF3R335	8	180±13,0

Больовий поріг нормальних тварин еквівалентна вага/вік=240±8,7г.