



УКРАЇНА

(19) UA (11) 58550 (13) C2

(51) 7 C07D401/00, A61K31/415

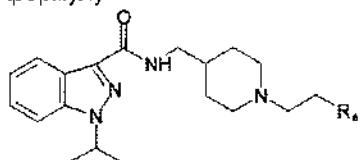
МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНДАЗОЛАМІДНІ СПОЛУКИ, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ, ІНДАЗОЛАМІДНА ПРОМІЖНА СПОЛУКА ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ

1

2

(21) 99116211  
(22) 02 04 1998  
(24) 15 08 2003  
(86) PCT/EP98/02129, 02 04 1998  
(31) MI97A000867  
(32) 15 04 1997  
(33) IT  
(46) 15 08 2003, Бюл. № 8, 2003 р.  
(72) Алісі Алессандра, ІТ, Бруфані Маріо, ІТ, Каццолла Нікола, ІТ, Джаннанджеї Марілена, ІТ, Пінца Маріо, ІТ  
(73) АЦЬЕНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАНЧЕСКО А ЧІ Р А Ф С П А, ІТ  
(56) EP, 829474, 1998  
EP, 732333, 1996  
WO, 93/03728, 1993  
EP, 501322, 1992  
(57) 1 Індазоламідні сполуки, які мають загальну формулу



(I)

у якій  $R_6$  обирають з групи, що включає  $C_3$ -циклоалкіл, гетероциклічне кільце, яке має від 5 до 6 членів, де від 1 до 4 членів є гетероатомами, однаковими або такими, що відрізняються один від одного, обраними з групи, яка включає N, O та S, диметиламіно- $C_{1-3}$ -алкіл, метокси- $C_{1-3}$ -алкіл, N-феніламід, аміносультонілметил, дигідрокси- $C_{2-3}$ -алкіл, арил, заміщений гідроксильом, її адитивно-кислотні солі з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами та її фармацевтично прийнятні четвертинні солі

2 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що гетероциклічними кільцями є тієніл, фураніл, піраніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, піридиніл, піразиніл, прімідиніл, прідазініл, фуразаніл, піролініл, імідазолініл, піразолідініл, піразолініл, піперидиніл, піперазініл, морфолініл, триазініл, тiazоліл, тетразоліл та тіадіазоліл

3 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що  $R_6$  обирають з групи, яка включає циклопропіл, циклогексил, піридиніл, тетразоліл, морфолініл, метоксиметил, метоксипропіл, оксифеніл, диметиламі-

нометил та аміносультонілметил

4 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що  $R_6$  означає циклогексил

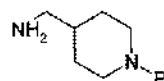
5 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що  $R_6$  означає піридиніл

6 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що  $R_6$  означає диметиламінометил

7 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що  $R_6$  означає морфолініл

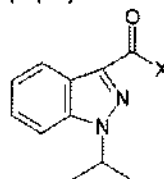
8 Сполука по п 1, яка відрізняється тим, що  $R_6$  означає аміносультонілметил

9 Спосіб одержання сполуки формули (I), її адитивно-кислотних солей з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами та її фармацевтично прийнятних четвертинних солей, який включає ацилювання 4-амінометилпіперидину формули



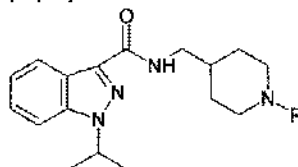
(II)

у якій P означає придатну захисну групу, за допомогою галіду 1-алкіліндазол-3-карбонової кислоти формули



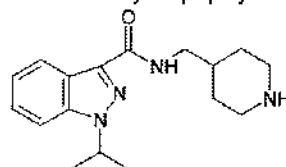
(III)

у якій X означає галоген, до одержання сполуки формули



(IV)

видалення захисної групи у сполуки (IV) до одержання сполуки формули



(V)

(13) C2

(11) 58550

(19) UA

13 Спосіб за будь-яким з попередніх пп 9-11, який відрізняється тим, що, якщо у сполуці формули (IV) Y означає хлор чи бром, то стадію в) здійснюють у присутності акцептора кислот та у присутності розріджувача

Тому першою метою даного винаходу є створення індазопамідної сполуки, яка має загальну

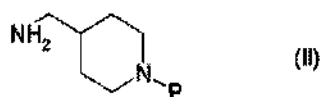
у якій R<sub>6</sub> обирають з групи, що включає C<sub>3-7</sub>-циклоалкіл, гетероциклічне кільце, яке має від 5 до 6 членів, де від 1 до 4 членів є гетероатомами, однаковими або такими, що відрізняються один від одного, обраними з групи, яка включає N, O та S, диметиламіно-C<sub>1-3</sub>-алкіл, метоксі-C<sub>1-3</sub>-алкіл, N-феніламід, аміносультонілметил, дидрокси-C<sub>2-3</sub>-алкіл, арил, арил, заміщений гідроксилом, і адитивно-кислотних солей з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами та її фармацевтично прийнятних четвертинних солей

Кращими прикладами арилу є феніл, нафтил та біфеніл. Кращими прикладами гетероциклічних кілець є тєніл, фураніл, піраніл, піроліл, імідазоліл, піразоліл, ізоксазоліл, піридиніл, піразиніл, піримідиніл, піридазиніл, фуразаніл, піролініл, імідазолініл, піразолініл, піразосіл, піперидиніл,

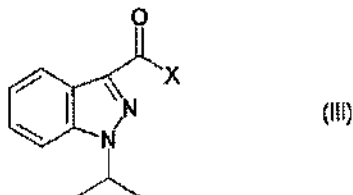
пиперазиніл, морфолініл, триазиніл, тiazоліл, тетразоліл та пiадiazоліл. Типовими прикладами R<sub>6</sub> є циклопропіл, циклогексил, пiридиніл, тетразоліл, морфолініл, метоксиметил, метоксипропіл, оксифеніл, диметиламінометил та аміносультфонілметил.

Другою метою даного винаходу є створення способу одержання сполуки формули (I), її кислотно-адитивних солей з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами та її фармацевтично прийнятних четвертинних солей, який включає:

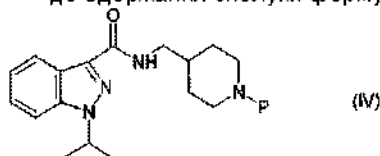
а) ацилювання 4-амінометилпiперидину формули



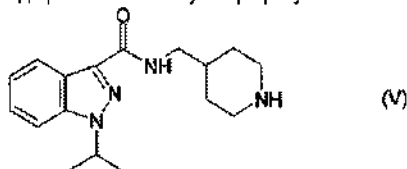
у якій  
P означає придатну захисну групу,  
за допомогою галіду 1-алкілiндазол-3-карбонової кислоти формули



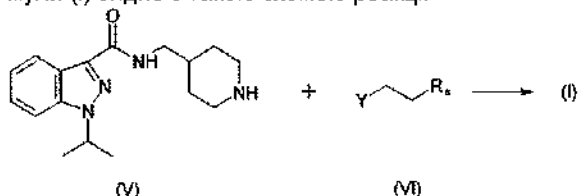
у якій X означає галоген,  
до одержання сполуки формули



б) видалення захисної групи сполуки (IV) до одержання сполуки формули



в) алкилювання сполуки формули (V) сполукою формули (VI) для одержання сполуки формули (I) згідно з такою схемою реакції



у якій R<sub>6</sub> має вказані вище значення, і  
Y означає гідроген,

г) необов'язкове утворення кислотно-адитивної солі iндазоламiдної сполуки формули (I) з фармацевтично прийнятною органічною чи неорганічною кислотою, або фармацевтично прийнятною четвертинної солі iндазоламiдної сполуки формули (I).

Типовими прикладами захисних груп (P) є бен-

зилоксикарбоніл, бензил, тербутоксикарбоніл та триметилсилілетоксикарбоніл.

Стадія а) краще здійснюється шляхом проведення реакції сполуки формули (II) зі сполукою формули (III), у якій X означає хлор, у присутності придатного розріджувача та при температурі від 0 до 140°C протягом періоду часу від 0,5 до 20 годин.

Краще, якщо розріджувач є апротонним, полярним чи аполярним. Ще краще, якщо він є апротонним аполярним. Прикладами придатних апротонних аполярних розріджувачів є ароматичні вуглеводні, такі як, наприклад, бензол, толуол та кислоти. Прикладами придатних апротонних полярних розріджувачів є диметилформамід та диметилсульфоксид.

Ще краще, реакцію здійснюють при температурі від 15 до 40°C протягом періоду часу від 1 до 14 годин.

У свою чергу, стадію (б) проводять згідно з методиками, відомими фахівцю у галузі захисних груп (Theodora W. Greene and Reter G. M. Wuts, «Protective groups in organic synthesis», pp 309-406, John Wiley & Sons, Inc., N.Y., 1991). У випадку бензили та бензилоксикарбонілу видалення захисної групи краще здійснюється шляхом каталітичного гідролізу. Прикладом придатного каталізатора є паладій на активованому вугіллі.

Краще видалення захисної групи здійснюють шляхом гідролізу у присутності придатного розріджувача, такого як, наприклад, нижчий аліфатичний спирт, нижча аліфатична кислота та їх суміші. Прикладом кращого розріджувача є суміш етилового спирту/оцтової кислоти.

Стадія в) краще здійснюється зі сполукою формули (VI), у якій Y означає хлор чи бром, у присутності придатного акцептора кислот, такого як, наприклад, карбонати та бікарбонати лужних металів, нижчі триалкіламіни, та придатного розріджувача, такого як, наприклад, ароматичні вуглеводні, диметилформамід та аліфатичні нижчі спирти.

Типовими прикладами кращих органічних та неорганічних кислот для утворення адитивно-кислотних солей даним винаходом (стадія г) є щавлева, maleнова, винна, метансульфонова, сірчана, фосфорна кислоти, бромистий водень та хлористий водень.

Метилйодид є типовим прикладом кращої сполуки, яка утворює фармацевтично прийнятну четвертинну сіль за винаходом.

Одержання вищезазваних солей включає одержання (стадія г) фармацевтично прийнятної органічної чи неорганічної кислоти або метилйодиду до iндазоламiдної сполуки формули (I), одержаної на стадії в).

Проміжні сполуки формули (IV) та (V) є новими. Тому вони є ще однією метою даного винаходу.

За іншим варіантом, iндазоламiдна сполука формули (I) може бути одержана шляхом ацилювання придатного 4-амінометилпiперидину сполукою формули (III).

Типовими прикладами патологічних станів, на які може добре вплинути лікування фармацевтичною композицією за даним винаходом, є усі пато-

логі, що є сприйнятливими до лікування антагоністами 5-HT<sub>4</sub> рецепторів, такі як, наприклад, шлунково-кишкові розпади, асоційовані з високою перистальтикою кишечника, такі як синдром подразненої товстої кишки (IBS), нетримання сечі та серцеві аритмії, такі як фібриляція передсердь

Краще фармацевтичні композиції за даним винаходом будуть одержані у вигляді придатних лікарських форм, що включають ефективну дозу принаймні однієї сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної кислотно-адитивної солі або її четвертинної солі та принаймні одного фармацевтично прийнятного інертного інгредієнта

Прикладами придатних лікарських форм є таблетки, капсули, таблетки з покриттям, гранули, розчини та сиропи для перорального введення, креми, рідкі мазі та липкі пластири, що містять лікарські засоби, для локального застосування, супозиторії для ректального введення і стерильні розчини для введення ін'єкціями, у вигляді аерозолі чи очних крапель

Лікарські форми можуть також містити інші звичайні інгредієнти, такі як стабілізатори, консерванти, поверхнево-активні речовини, буфери, солі для регулювання осмотичного тиску, емульгатори, підсопложувачі, забарвлюючі агенти, смакові агенти і таке інше

Якщо це потрібно у конкретному курсі лікування, фармацевтична композиція за даним винаходом може містити інші фармакологічно активні інгредієнти, супровідне введення яких є терапевтично корисним

Кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі може змінюватись у широких межах в залежності від відомих факторів, таких як, наприклад, тип хвороби, яку треба лікувати, тяжкість хвороби, маса тіла пацієнта, лікарська форма, обраний шлях введення, кількість лікарських форм, що вводяться за день, і ефективність обраної сполуки формули (I). Однак, оптимальна кількість може бути легко та просто визначена фахівцем

Типово кількість сполуки формули (I) або її солі у фармацевтичній композиції за даним винаходом буде такою, щоб забезпечити рівень введеної дози від 0,001 до 50 мг/кг/день

Лікарські форми фармацевтичної композиції за даним винаходом можуть бути одержані згідно з методами, що є відомими хіміку-фармацевту і включають змішування, грануляцію, пресування, розчинення, стерилізацію і таке інше

Подальші Приклади повинні ілюструвати даний винахід, ніяким чином не обмежуючи його

#### Приклад 1

Одержання 1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбонілхлориду

а) 2-Метилпропіл-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксилат

До розчину 2-метилпропіл-1Н-3-індазолкарбоксилату (50г, 0,24моль) у 1,2-диметоксетану (300мл) додають розчин ізопропіл-броміду (27,5мл, 0,29 моль) у 1,2-диметоксетані (100мл) та КОН (13,5г, 0,24моль) і суміш нагрівають до кипіння з дефлегмуванням протягом 8 годин. Після видалення розчинника залишок розчиняють у толуолі (300 мл) і одержаний таким чином

розчин промивають 1Н NaOH (100мл), H<sub>2</sub>O (2x100мл), а потім висушують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають від ізомеру 2-метилпропіл-2-ізопропіл-2Н-3-індазол карбоксилату шляхом флеш-хроматографії (елюент-гексан етилацетат=95/5), одержуючи названу у заголовку сполуку (23г) у вигляді маслянистої рідини

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1,07 (д, J=7Гц, 6H), 1,66 (д, J=7Гц, 6H), 1,95-2,48 (м, 1H), 4,26 (д, J=7Гц, 2H), 4,96 (гепт, J=7Гц, 1H), 7,15-7,70 (м, 3H), 8,03-8,33 (м, 1H)

б) 1-Ізопропіл-1Н-3-індазолкарбонова кислота

Суспензію сполуки за Прикладом 1а) (10г, 0,04 моль) у 0,75Н NaOH (100мл) нагрівають до кипіння з дефлегмуванням 12 годин. Потім розчин охолоджують, підкислюють 6Н HCl (40мл), твердий осад відокремлюють на фільтрі і перекристалізують з 1:1 гексану/етилацетату, одержуючи названу у заголовку сполуку (5,5г), т.пл. 162-3°C (Harada H et al, «Chem Pharm Bull», 43(11), 1912-1930, 1995)

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO, δ) 1,54 (д, J=7Гц, 6H), 5,13 (гепт, J=7Гц, 1H), 7,20-7,65 (м, 2H), 7,85 (д, J=8Гц, 1H), 8,14 (д, J=7Гц, 1H), 13,08 (с шир, 1H)

в) 1-Ізопропіл-1Н-3-індазолкарбонілхлорид

Тіонілхлорид (4мл, 0,054 моль) додають при перемішуванні до розчину сполуки за Прикладом 1б), і суміш перемішують при кип'ятінні з дефлегмуванням протягом 2 годин. Після видалення розчинника у вакуумі залишок перекристалізують з гексану, одержуючи 3,5г названої у заголовку сполуки, т.пл. 63-4°C

Елементний аналіз для	C	H	N
C <sub>11</sub> H <sub>11</sub> ClN <sub>2</sub> O			
% знайдено	59,29	5,20	12,76
% розраховано	59,33	4,98	12,58

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1,69 (д, J=7Гц, 6H), 5,00 (гепт, J=7Гц, 1H), 7,20-7,70 (м, 3H), 8,03-8,33 (м, 1H)

#### Приклад 2

Одержання N3-[[1-(2-Фенілетил)-4-піперидиніл]метил]-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду гідрохлориду (AFR 306)

(I R<sub>6</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

[1-(2-Фенілетил)-1-піперидиніл]метиламін (3,0г, 0,014 моль), одержаний як описано у EP-A-0343307, у толуолі (30мл) по краплях додають до суспензії сполуки за Прикладом 1в) (3г, 0,014 моль) у толуолі (30мл). Після витримування протягом 3 годин при кімнатній температурі тверду речовину відокремлювали на фільтрі, розчиняли у H<sub>2</sub>O, підлогували 6Н розчином NaOH і екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2x200мл). Розчинник видаляли випарюванням, залишок очищали на колонці з SiO<sub>2</sub> (елюент – CHCl<sub>3</sub>/MeOH=95/5) і перетворювали на відповідний гідрохлорид. Одержаний продукт (2г) плавився при 212-212°C

Елементний аналіз для	C	H	N	Cl
C <sub>25</sub> H <sub>33</sub> ClN <sub>4</sub> O				
% знайдено	68,13	7,52	12,78	8,03
% розраховано	68,09	7,54	12,70	8,04

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO, δ) 1,56 (д, J=7Гц, 6H), 1,50-2,30 (м, 5H), 2,70-3,90 (м, 10H), 5,10 (гепт, J=7Гц, 1H), 7,05-7,63 (м, 7H), 7,81 (д, J=8Гц, 1H), 8,21 (д,

J=8Гц, 1 Н), 8,47 (т, J=6Гц, 1 Н), 11,05 (с широкий, 1 Н)

ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{CO}}$  1652 см<sup>-1</sup>

Приклад 3

Одержання N3-[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]метил]-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду  
(I R<sub>6</sub>=CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

До розчину 1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбонілхлориду (52г, 0,234 моль) у толуолі (300мл), що перемішується, додають по краплях розчин [1-(фенілметил)-1-піперидиніл]метиламіну, одержаного як описано у WO 94/10174, (47,7г, 0,234 моль), у толуолі (200мл). Через 5 годин розчинник видаляють випарюванням при зниженому тиску. Реакційну суміш обробляють 2Н NaOH, екстрагують дихлорметаном і концентрують у вакуумі. Твердий залишок (95г) рекристалізують з 7,3 гексану/етилацетату, одержуючи названу у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (45г), т пл 72-74°C

Елементний аналіз для C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>O  
% знайдено 73,78 7,87 14,35  
% розраховано 73,81 7,74 14,35  
<sup>1</sup>Н ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, δ) 1,59 (д, J=7Гц, 6Н), 1,10-2,25 (м, 7Н), 2,80-3,15 (м, 2Н), 3,27-3,60 (м, 4Н), 4,86 (репт, J=7Гц, 1Н), 7,00-7,60 (м, 9Н), 8,27-8,52 (м, 1Н)

ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{CO}}$  1641 см<sup>-1</sup>

Приклад 4

Одержання N3-(4-піперидинілметил)-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду гідрохлориду (V)

Суспензію продукту за Прикладом 3 (28г, 0,076 моль) у етиловому спирті (1500мл) та льодяній оцтовій кислоті (66мл) підрують над 10% Pd-C (13,4г) при 0,24МПа (35psi) протягом 24 годин. Суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок розчиняють у воді, обробляють 5Н NaOH і перемішують протягом 2 годин при кімнатній температурі. Одержану тверду речовину відокремлюють на фільтрі (16,6г) і перетворюють на відповідний гідрохлорид (9,5г), т пл 211-214°C (розкл.)

Елементний аналіз для C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>ClN<sub>4</sub>O 1/2H<sub>2</sub>O  
% знайдено 58,82 7,68 16,36  
% розраховано 59,03 7,58 16,20  
<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO, δ) 1,55 (д, J=7Гц, 6Н), 1,31-2,18 (м, 5Н), 2,58-3,64 (м, 7Н), 5,09 (репт, J=7Гц, 1Н), 7,12-7,60 (м, 2Н), 7,80 (д, J=8Гц, 1Н), 8,20 (д, J=8Гц, 1Н), 8,41 (т, J=6Гц, 1Н), 8,82-9,60 (м, 2Н)

ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{CO}}$  1658 см<sup>-1</sup>

Приклад 5

Одержання N3-[[1-(4-фенілбутил)-4-піперидиніл]метил]-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду оксалату (AFR603)

(I R<sub>6</sub>=CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)

До суспензії продукту за Прикладом 4 у формі вільної основи (5,27г, 15,6 ммоль) у етиловому спирті (20мл), що перемішується, додають K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6,5г, 50 ммоль) та 4-фенілбромбутан («Braun», В-44 2872, 1911) (3,6г, 17,1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кип'ятінні з дефлегмуванням протягом 10 годин. Після видалення розчинника

залишок розподіляли між етилацетатом та 1Н HCl. Водну фазу підлогували 2Н NaOH, екстрагували етилацетатом і концентрували у вакуумі. Тверду речовину перетворювали на відповідну щавлевокислу сіль (2 г), т пл 154-155°C

Елементний аналіз для C<sub>29</sub>H<sub>38</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> 1/2H<sub>2</sub>O  
% знайдено 65,87 7,47 10,62  
% розраховано 65,52 7,39 10,54  
<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO, δ) 1,55 (д, J=7Гц, 6Н), 1,31-2,18 (м, 5Н), 2,30-3,64 (м, 14Н), 5,08 (репт, J=7Гц, 1Н), 7,12-7,60 (м, 7Н), 7,80 (д, J=8Гц, 1Н), 8,19 (д, J=8Гц, 1Н), 8,41 (т, J=6Гц, 1Н)

Приклад 6

Одержання N3-[[1-(2-циклогексилетил)У4-піперидиніл]метил]-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду гідрохлориду (AFR604)

(I R<sub>6</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>11</sub>)

Згідно з процедурою Прикладу 5 з N3-(4-піперидинілметил)-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду (4,42г) та (2-брометил)-циклогексану («JACS», 48, 1089-1093, 1926) (4,63г) одержували названу у заголовку сполуку (2,5г), т пл 244-246°C (розкл.)

Елементний аналіз для C<sub>25</sub>H<sub>39</sub>N<sub>4</sub>O 1/2H<sub>2</sub>O  
% знайдено 65,51 9,05 12,57 7,89  
% розраховано 65,83 8,84 12,28 7,77  
<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO, δ) 1,56 (д, J=7Гц, 6Н), 0,68-2,18 (м, 17Н), 2,63-3,70 (м, 10Н), 5,09 (репт, J=7Гц, 1Н), 7,12-7,60 (м, 2Н), 7,80 (д, J=8Гц, 1Н), 8,20 (д, J=8Гц, 1Н), 8,41 (т, J=6Гц, 1Н), 10,70 (с широкий, 1Н)

ІЧ (KBr)  $\nu_{\text{CO}}$  1656 см<sup>-1</sup>

Приклад 7

Одержання N3-([1-{3-(диметиламіно)пропіл}-4-піперидиніл]метил)-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду дималеату (AFR606)

(I R<sub>6</sub>=CH<sub>2</sub>NC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)

Згідно з процедурою Прикладу 5 з N3-(4-піперидинілметил)-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду (3г) та N-(3-хлорпропіл)-N,N-диметиламіну гідрохлориду (580мг) одержували названу у заголовку сполуку (950мг), т пл 155-156°C

Елементний аналіз для C<sub>30</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> 1/2H<sub>2</sub>O  
% знайдено 57,83 7,01 11,11  
% розраховано 57,50 7,08 11,18  
<sup>1</sup>Н ЯМР (DMCO, δ) 1,55 (д, J=7Гц, 6Н), 1,68-2,28 (м, 7Н), 2,81 (с, 6Н), 2,75-3,75 (м, 11Н), 5,09 (репт, J=7Гц, 1Н), 6,09 (с, 4Н), 7,12-7,60 (м, 2Н), 7,81 (д, J=8Гц, 1Н), 8,20 (д, J=8Гц, 1Н), 8,45 (т, J=6Гц, 1Н)

Приклад 8

Одержання N3-([1-[2-(4-морфолініл)етил]-4-піперидиніл]метил)-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду дигідрохлориду (AFR607)

(I R<sub>6</sub>=C<sub>4</sub>H<sub>4</sub>NO)

Згідно з процедурою Прикладу 5, з N3-(4-піперидинілметил)-1-ізопропіл-1Н-3-індазолкарбоксаміду (3г) та 2-(3-хлоретил)-морфоліну (3,42г) одержували названу у заголовку сполуку (3,2г), т пл 266-267°C (розкл.)

Елементний аналіз для C<sub>23</sub>H<sub>37</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> 1/2H<sub>2</sub>O

% знайдено 55,74 7,61 13,96 14,12  
 % розраховано 55,75 7,73 14,13 14,31  
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ) 1,56 (д, J=7Гц, 6H), 1,30-2,25 (м, 5H), 2,75-4,30 (м, 19H), 5,09 (гепт, J=7Гц, 1H), 7,12-7,60 (м, 2H), 7,81 (д, J=8Гц, 1H), 8,20 (д, J=8Гц, 1H), 8,45 (т, J=6Гц, 1H), 10,80 (с широкий, 1H), 10,60 (с широкий, 1H)

<sup>1</sup>Ч(KBr) ν<sub>CO</sub> 1652см<sup>-1</sup>

Приклад 9

Одержання

N3-[(1-(2-

[(метилсульфоніл)аміно]етил)-4-піперидиніл]метил-ізопропіл-1H-3-індазолкарбоксаміду гідрохлориду (AFR703)

(I R<sub>6</sub>=CH<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>NH-)

Згідно з процедурою Прикладу 5, з N3-(4-піперидинілметил)-1-ізопропіл-1H-3-індазолкарбоксаміду (5г) та N-(2-брометил)-метансульфонамідом (WO 93/18036) (3г) одержували названу у заголовку сполуку (1,5г), т пл 186-187°C (розкл)

Елементний

аналіз для

C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S

% знайдено 52,15 7,22 15,30 6,98 7,77  
 % розраховано 52,45 7,04 15,29 7,00 7,74  
<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ) 1,55 (д, J=7Гц, 6H), 1,40-2,30 (м, 5H), 3,00 (с, 3H), 2,75-3,80 (м, 10H), 5,09 (гепт, J=7Гц, 1H), 7,12-7,70 (м, 3H), 7,80 (д, J=8Гц, 1H), 8,20 (д, J=8Гц, 1H), 8,45 (т, J=6Гц, 1H), 10,73 (с широкий, 1H)

<sup>1</sup>Ч(KBr) ν<sub>CO</sub> 1651см<sup>-1</sup>

Приклад 10

Одержання

N3-[(1-(2-(2-піридиніл)етил)-4-піперидиніл)метил]-1-ізопропіл-1H-3-індазолкарбоксаміду гідрохлориду (AFR605)

(I R<sub>6</sub>=C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>N)

До суспензії продукту за Прикладом 4 у формі вільної основи (10г, 33,3 ммоль), що перемішують, додають 2-вінілпіридин (3,6г, 34 ммоль), льодяну

оцтову кислоту (2мл) та воду (2,5мл) Після 16 годин при 95 °C реакційна суміш стала лужною за допомогою 2H NaOH, екстрагують етипацетатом і концентрують у вакуумі Залишок очищають флеш-хроматографією на силікагелі з використанням CHCl<sub>3</sub> MeOH=97:3 як елюенту, одержуючи тверду речовину, яку перетворюють на сіль гідрохлориду (5г), т пл 122-123°C (розкл)

Елементний аналіз для

C<sub>24</sub>H<sub>32</sub>ClN<sub>5</sub>O H<sub>2</sub>O

% знайдено 62,80 7,42 15,18 7,78  
 % розраховано 62,66 7,45 15,22 7,71

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО, δ) 1,55 (д, J=7Гц, 6H), 1,68-2,30 (м, 5H), 2,80-3,78 (м, 12H), 5,10 (гепт, J=7Гц, 1H), 7,12-7,60 (м, 4H), 7,68-8,00 (м, 2H), 8,21 (д, J=7Гц, 1H), 8,33-8,770 (м, 2H), 11,05 (с широкий, 1H)

<sup>1</sup>Ч(KBr) ν<sub>CO</sub> 1644см<sup>-1</sup>

ТЕСТ1

Антагоністична дія на 5-HT<sub>4</sub> рецептор

Антагоністичну дію сполук формули (I) оцінювали шляхом визначення впливу досліджуваних сполук на серотонін-індуковану релаксацію езофагальної оболонки щура, у якій попередньо було викликано карбохолом скорочення, за методикою, описаною J D Gale et al у «Br J Pharmacol», 111 332-338, (1994)

Усі досліджені сполуки за винаходом виявили pA<sub>2</sub>>8 Конкретні значення для AFR 603, AFR 604, AFR 605 та AFR 306 наведено у Таблиці 1 нижче

Таблиця 1

Сполука	pA <sub>2</sub>	с п
AFR 603	9,12	1,42
AFR 604	8,19	0,99
AFR 605	10,8	1,90
AFR 306	9,36	0,38