

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **023579**

(13) **B1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

- | | | |
|---------------------------------------|---------------|------------------------------|
| (45) Дата публикации и выдачи патента | (51) Int. Cl. | <i>C07D 231/56</i> (2006.01) |
| 2016.06.30 | | <i>C07D 401/14</i> (2006.01) |
| (21) Номер заявки | | <i>C07D 403/12</i> (2006.01) |
| 201391682 | | <i>C07D 403/14</i> (2006.01) |
| (22) Дата подачи заявки | | <i>A61K 31/416</i> (2006.01) |
| 2012.05.07 | | <i>A61P 35/00</i> (2006.01) |

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАЗОЛА, АКТИВНЫЕ В КАЧЕСТВЕ
ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ**

- | | |
|---|------------------------------|
| (31) 11165882.9 | (56) WO-A2-2005073224 |
| (32) 2011.05.12 | WO-A1-2010069966 |
| (33) EP | WO-A1-03028720 |
| (43) 2014.04.30 | |
| (86) PCT/EP2012/058389 | |
| (87) WO 2012/152763 2012.11.15 | |
| (71)(73) Заявитель и патентовладелец:
НЕРВИАНО МЕДИКАЛ САЙЕНСИЗ
С.Р.Л. (IT) | |
| (72) Изобретатель:
Ломбарди Борджиа Андреа, Чиомеи
Марина, Донати Даниеле, Нези
Марчелла (IT) | |
| (74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU) | |

-
- (57) Изобретение относится к замещенным соединениям индазола, которые модулируют активность протеинкиназ и поэтому их можно использовать при лечении заболеваний, вызванных дисрегуляцией активности протеинкиназ, сходной с раковой. В настоящем изобретении также предложены способы получения указанных соединений, включающих указанные соединения фармацевтических композиций, и способы лечения заболеваний с использованием таких указанных соединений или содержащих их фармацевтических композиций.

B1

023579

023579

B1

Настоящее изобретение относится к определенным замещенным соединениям индазола, которые модулируют активность протеинкиназ. Поэтому соединения настоящего изобретения пригодны для лечения заболеваний, вызванных нарушенным регулированием активности протеинкиназ. В настоящем изобретении также предложены способы получения указанных соединений, фармацевтических композиций, включающих указанные соединения, и способы лечения заболеваний с использованием фармацевтических композиций, включающих указанные соединения.

Недостаточное функционирование протеинкиназ (PK) является отличительным признаком многочисленных заболеваний.

Значительная доля онкогенов и протоонкогенов, участвующих в раковых заболеваниях человека, кодируется PK. Повышенные активности PK также сопутствуют многим незлокачественным заболеваниям, таким как доброкачественная гиперплазия простаты, семейный аденоматоз, полипоз, нейрофиброматоз, псориаз, пролиферация гладких клеток сосудов, связанная с атеросклерозом, легочный фиброз, артрит, гломерулонефрит и послеоперационный стеноз и рестеноз.

PK также вовлечены в воспалительные состояния и участвуют в размножении вирусов и паразитов. PK могут также играть важную роль в патогенезе и развитии нейродегенеративных нарушений.

Относительно общих ссылок на недостаточное функционирование или разрегулирование PK см., например, *Current Opinion in Chemical Biology* (1999) 3, 459-465; *Cell* (2000) 100, 113-127; *Nature Rev. Drug Discov.* (2002) 1, 309-315; и *Carcinogenesis* (2008) 29, 1087-191.

Подмножество PK представляет собой группу мембранных рецепторов с внутренней тирозин киназной активностью (RPTK). После связывания с факторами роста RPTK активируются и самофосфорилируются и фосфорилируют серию субстратов в цитоплазме. За счет указанного механизма они могут преобразовывать систему внутриклеточных сигналов для пролиферации, дифференцирования или других биологических изменений. Структурные аномалии, сверхэкспрессия и активация RTPK часто наблюдаются в человеческих опухолях, что предполагает, что конститутивное инициирование сигнальной трансдукции, приводящее к клеточной пролиферации, может вызвать злокачественные превращения.

FMS-подобные тирозинкиназы 3 (FLT3) и KIT обе являются членами семейства PDGFR класса III рецепторов тирозинкиназ, характеризующихся внеклеточным доменом с 5 иммуноглобулино-подобными петлями, трансмембранным участком и цитоплазмическим доменом, содержащим не только домен киназы (разделенный на два участка), но также автоингибиторный околомембранный (JM) домен, который стыкуется с доменом киназы для стабилизации каталитически неактивной конформации. Обычно FLT3 играют решающую роль в нормальном гематопоэзе и их экспрессирование ограничено CD34+ гематопоэтическими стволовыми клетками/клетками-предшественниками, клетками мозга, плаценты и гонад. Активация FLT3 за счет FLT3-лиганда промотирует нормальный рост ранних клеток-предшественников.

Было обнаружено, что при острой лейкемии мутации FLT3 гена являются наиболее общими приобретенными генетическими нарушениями. Мутации FLT3 можно обнаружить у 30% пациентов с острой миелоидной лейкемией (AML) (Nakao M, et al. *Leukemia*. 1996 Dec; 10(12): 1911-8), и также у 5-10% пациентов с миелодиспластическим синдромом (Horiike S, et al. *Leukemia*. 1997 Sep; 11(9): 1442-6). Существует два часто встречающихся типа генетических мутаций соматических FLT3: внутренние tandemные дупликации (ITD) в JM домене и точечные мутации в петле активации домена тирозинкиназы (TKD). ITD мутации представляют собой любые удлинения или укорочения JM домена FLT3, вызванные добавлениями или делециями аминокислот, что приводит к конститутивной активации FLT3. Присутствие FLT3/ITD мутаций связано с плохими клиническими результатами как в педиатрии, так и у взрослых пациентов с AML. Точечные мутации в петле активации домена киназы (FLT3/TKD) включают аспарагиновую кислоту, D835 остаток, что приводит к активированной конфигурации и трансформации миелоидных клеток. D835 мутации представляют собой бессмысленные мутации, приводящие к замещению аспарагиновой кислоты на тирозин, гистидин, валин, глутаминовую кислоту или аспарагин по аминокислоте 835 у FLT3. Наличие таких мутаций, как сообщается, присутствует у 7% пациентов с AML. TKD мутации, в отличие от ITD мутаций, как было показано, не имеют какого-либо прогностического значения для AML пациентов. Оба типа FLT3 мутаций вызывают лиганднезависимую активацию рецептора и активацию расположенных в прямом направлении сигнальных путей. Мутантные FLT3 обеспечивают преимущество выживания для лейкемических клеток, так как они вызывают активацию трех основных внутриклеточных сигнальных путей: PI3K/AKT; RAS/RAF/MAPK и JAK/STAT (Masson K, Ronnstrand L. *Cell Signal*. 2009 Dec; 21(12): 1717-26).

В заключение, нарушение передачи сигналов FLT3 по-видимому представляет собой специфический и эффективный путь для блокирования пролиферации опухолевых клеток при AML и возможно при других показаниях.

KIT обычно активируются фактором стволовых клеток. Передача сигналов за счет KIT играет важную роль в эритропоэзе, лимфопоэзе, в развитии и функциях тучных клеток, мегакариопоэзе, гаметогенезе и меланогенезе. Гематопоэтические стволовые клетки, мультипотентные предшественники и общие миелоидные предшественники, но также ранние предшественники T клеточной линии и тимоциты экспрессируют высокие уровни KIT. Кроме того, тучные клетки, меланоциты в коже и интерстициальные клетки Кахала в пищеварительном тракте экспрессируют KIT (Pittoni P. et al. *Oncogene* 2011 Feb 17;

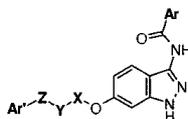
30(7): 757-69). Сверхэкспрессирование или мутации КИТ могут привести к раку. Мутации указанного гена часто связаны с гастроинтестинальными стромальными опухолями (GIST) (Antonescu CR. *J Pathol.* 2011; 223(2): 251-6). Около 65-85% GIST имеют КИТ мутации, разделенные на две категории: мутации рецепторных регуляторных доменов (внеклеточных и околомембранных) и мутации в ферментативных доменах. В диагнозе наиболее частые мутации, делеции и точечные мутации повреждают JM домен. Мутации внеклеточного домена представляют собой вторые по количеству общие мутации, после которых следуют мутации тирозинкиназного домена. Мутации КИТ были также идентифицированы в меланоме (Curtin JA, *JCO*, 2006, 24 (26): 4340-4346), при острой миелоидной лейкемии (Malaise M., Steinbach D., Corbacioglu S., *Curr Hematol Malig Rep.* 2009, 4(2): 77-82), и для первичной аденокистозной карциномы слюнных желез (Vila L., Liu H., Al-Quran S.Z., Coco D.P., Dong H.J., Liu C., *Mod Pathol.* 2009; 22(10): 1296-302). Сверхэкспрессирование сообщалось также для карциномы тимуса (Ströbel P., Hohenberger P., Marx A., *J Thorac Oncol.* 2010; 5 (10 Suppl 4): S286-90), глиомы (Morris P.G., Abrey L.E. *Target Oncol.* 2010; 5(3): 193-200), семиномы яичек (Nikolaou M. et al. *Anticancer Res.* 2007; 27(3B): 1685-8) и мелкоклеточного рака легких (SCLC) (Micke P., et al. *Clin Cancer Res.* 2003; 9(1): 188-94). Дополнительные нарушения связаны с активацией КИТ, таких как при мастоцитозе (Lim K.H., Pardanani A., Tefferi A. *Acta Haematol.* 2008; 119(4):194-8) или "пегой коже" (Murakami T., et al. *J Dermatol Sci.* 2004 Jun; 35(1):29-33).

На основании собранных данных можно предположить, что активация КИТ киназы является провоцирующим фактором для важной группы злокачественных образований, как гематологических, так и твердых раковых заболеваний, что предполагает, что указанная активация может представлять собой удобную терапевтическую мишень для лечения указанных патологий.

Некоторые производные индазола, которые можно использовать для лечения различных заболеваний, таких как раковые заболевания, нейродегенерация и атеросклероз, были раскрыты в WO 2003028720, WO 2005085206, WO 2008003396 и WO 201069966 от имени соответственно Pharmacia Italia spa, Hoffmann La Roche AG, Merck GMBH и Nerviano Medical Sciences. Несмотря на указанные разработки все еще остается необходимость в более эффективных агентах.

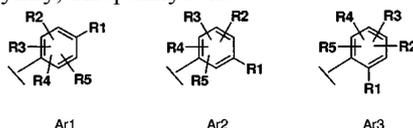
Авторы настоящего изобретения обнаружили, что ряд индазолов являются потенциальными ингибиторами протеинкиназ, и поэтому их можно использовать в противораковой терапии.

Соответственно первой целью настоящего изобретения является получение соединений замещенного индазола, представленных формулой (I)



(I)

где Ar представляет собой группу, выбранную из



где R1 представляет собой A, NR₆R₇, OR₈, SO_nR₉, COR₁₀, нитро, циано или необязательно замещенную группу, выбранную из C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила и гетероарила;

R₂, R₃, R₄ и R₅ независимо представляют собой водород, галоген, нитро, циано, SO_nR₉, COR₁₀, NR₁₁R₁₂, OR₁₃ или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила и гетероциклила, где

A представляет собой неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил, замещенный группой, выбранной из необязательно замещенного гетероциклила, необязательно замещенного гетероарила, SO_nR₉, COR₁₀, NR₁₁R₁₂ и OR₁₃;

R₆ представляет собой водород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R₇ представляет собой водород, SO_nR₉, COR₁₀, замещенный неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила или

R₆ и R₇, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать необязательно замещенную гетероциклильную группу;

R₈ представляет собой водород, A, COR₁₀ или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где A имеет указанные выше значения;

R₉ представляет собой NR₁₁R₁₂ или необязательно замещенную группу, выбранную из неразвет-

ленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R10 представляет собой водород, NR1R12, OR13 или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила;

R11 и R12 независимо представляют собой водород, SO_nR9, COR10 или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где R9 и R10 имеют указанные выше значения, или

R11 и R12, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать необязательно замещенную гетероциклильную группу;

R13 представляет собой водород, COR10 или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где R10 имеет указанные выше значения;

n представляет собой 0, 1 или 2;

X представляет собой связь или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, гетероциклила и арила;

Y представляет собой связь, кислород или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, гетероциклила и арила;

Z представляет собой связь, кислород или необязательно замещенный неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил;

Ar' представляет собой необязательно замещенный арил или необязательно замещенный гетероарил;

или его фармацевтически приемлемой соли.

В настоящем изобретении также предложены способы получения замещенных производных индазола формулы (I), полученных способом, состоящим из стандартных синтетических превращений, и изомеров, таутомеров, гидратов, сольватов, комплексов, метаболитов, пролекарств, носителей, N-оксидов.

В настоящем изобретении также предложен способ лечения заболеваний, вызванных и/или связанных с разрегулированием активности протеинкиназ, в частности ABL, ACK1, AKT1, ALK, AUR1, AUR2, BRK, BUB1, CDC7/DBF4, CDK2/CYCA, CHK1, CK2, EEF2K, EGFR1, EphA2, EphB4, ERK2, FAK, FGFR1, FLT3, GSK3beta, Haspin, IGFR1, IKK2, IR, JAK1, JAK2, JAK3, KIT, LCK, LYN, MAPKAPK2, MELK, MET, MNK2, MPS1, MST4, NEK6, NIM1, P38alpha, PAK4, PDGFR, PDK1, PERK, PIM1, PIM2, PKAalpha, PKCbeta, PLK1, RET, ROS1, SULU1, Syk, TLK2, TRKA, TYK, VEGFR2, VEGFR3 или ZAP70 активности, более конкретно FLT3, PDGFR, VEGFR3, TRKA или KIT активности, и еще более конкретно FLT3 или KIT активности, который включает введение нуждающемуся в этом млекопитающему эффективного количества соединения замещенного индазола, представленного формулой (I), как определено выше.

Предпочтительный способ настоящего изобретения состоит в лечении заболевания, вызванного и/или связанного с разрегулированием активности протеинкиназы, выбранного из группы, состоящей из рака, нарушений клеточной пролиферации и заболеваний и нарушений, связанных с иммунными клетками.

Другой предпочтительный способ настоящего изобретения состоит в лечении специфических типов рака, выбранных из группы, состоящей из, но ими не ограничивается, карцином, таких как карцинома мочевого пузыря, груди, ободочной кишки, почек, печени, легких (включая мелкоклеточный рак легких), слюнных желез, пищевода, желчного пузыря, яичников, поджелудочной железы, желудка, шейки матки, щитовидной железы, тимуса, простаты и кожи, включая карциному сквамозных клеток; гематопозитических опухолей лимфоидной линии, включая лейкемию, острую лимфоцитарную лейкемию, острую лимфобластную лейкемию, В-клеточную лимфому, Т-клеточную лимфому, лимфому Ходжкина, лимфому не-Ходжкина, волосистоклеточную лимфому и лимфому Буркитта; гематопозитических опухолей миелоидного ростка, включая острую и хроническую миелогенные лейкемии, миелодиспластический синдром и промиелоцитарную лейкемию; опухолей мезенхимального происхождения, включая гастроинтестинальную стромальную опухоль, фибросаркому и рабдомиосаркому; опухолей центральной и периферической нервной системы, включая астроцитому, глиому и шванномы; других опухолей, включая мастоцитоз, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератоксантому, фолликулярный рак щитовидной железы, саркому Капоши и мезотелиому и другие.

Другой предпочтительный способ настоящего изобретения состоит в лечении специфических нарушений клеточной пролиферации, таких как, например, доброкачественная гиперплазия простаты, семейный аденоматоз толстой кишки, нейрофиброматоз, псориаз, пролиферация гладких клеток сосудов, связанная с атеросклерозом, легочным фиброзом, артритом, гломерулонефритом и постхирургическим

стенозом и рестенозом.

Другой предпочтительный способ настоящего изобретения состоит в лечении связанных с иммунными клетками заболеваний и нарушений, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, например рассеянный склероз, системная красная волчанка, воспалительные заболевания кишечника (IBD), болезнь Крона, синдром раздраженного кишечника, панкреатит, язвенный колит, дивертикулез, миастения гравис, васкулит, псориаз, склеродермы, астма, аллергия, системный склероз, витилиго, артрит, такой как остеоартрит, ювенильный ревматоидный артрит, алкилирующий спондилит.

Другой предпочтительный способ настоящего изобретения состоит в лечении FLT3 мутированного рака, такого как острая миелоидная лейкемия или миелодиспластический синдром.

Другой предпочтительный способ настоящего изобретения состоит в лечении КИТ мутированных раков, таких как гастроинтестинальные стромальные опухоли, меланома, острая миелоидная лейкемия, первичная аденокистозная карцинома слюнных желез, карцинома тимуса, глиома, семинома яичек, мелкоклеточный рак легких, мастоцитоз или "пегаая кожа".

Кроме того, в настоящем изобретении также предложен способ ингибирования опухолевого ангиогенеза и метастазирования.

В следующем предпочтительном варианте указанный способ настоящего изобретения включает далее проведение для нуждающегося в этом млекопитающего курса радиационной терапии или химиотерапии в комбинации с использованием по меньшей мере одного цитостатического или цитотоксического агента.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен *in vitro* способ ингибирования активности FLT3 или КИТ протеинкиназы, который включает осуществление контактирования указанного белка с эффективным количеством соединения формулы (I).

В настоящем изобретении также предложены фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и по меньшей мере одного фармацевтически приемлемого эксципиента, носителя и/или разбавителя.

В настоящем изобретении далее предложена фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) в комбинации с одним или более из химиотерапевтических, например цитостатических или цитотоксических, агентов, агентов типа антибиотиков, алкилирующих агентов, противометаболических агентов, гормональных агентов, иммунологических агентов, агентов типа интерферона, ингибиторов циклооксигеназы (например, ингибиторов COX-2), ингибиторов матриксметаллопротеаз, ингибиторов теломераз, ингибиторов тирозинкиназы, агентов ингибиторов факторов роста, анти-HER агентов, анти-EGFR агентов, агентов анти-ангиогенеза (например, ингибиторов ангиогенеза), ингибиторов фарнезилтрансферазы, ингибиторов пути *gas-gaf* трансдукции сигналов, ингибиторов клеточного цикла, других *cdks* ингибиторов, агентов связывания тубулина, ингибиторов топоизомеразы I, ингибиторов топоизомеразы II и т.п.

Кроме того, в настоящем изобретении предложен продукт, включающий соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, и один или более из химиотерапевтических агентов в виде объединенного лекарственного препарата для одновременного, раздельного или последовательного использования в противораковой терапии.

В еще одном аспекте настоящего изобретения предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше, для использования в качестве лекарственного средства.

Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль, как определено выше, для использования в способе лечения рака.

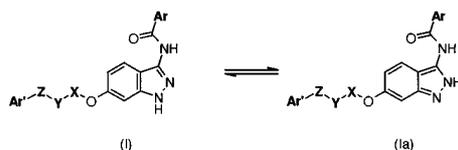
И наконец, в настоящем изобретении предложено использование соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, при производстве лекарственного средства с противоопухолевой активностью.

Соединения формулы (I) могут иметь один или более из асимметрических центров, и поэтому могут существовать в виде индивидуальных оптических изомеров или рацемических смесей. Соответственно все возможные изомеры и их смеси соединений формулы (I) включены в объем настоящего изобретения.

В тех случаях, когда соединения формулы (I) содержат ненасыщенные углерод-углеродные двойные связи, как *цис* (Z), так и *транс* (E) изомеры включены в объем настоящего изобретения.

Производные соединений формулы (I), образовавшиеся в результате метаболизма в организме млекопитающих, и фармацевтически приемлемые биопредшественники (другими словами характеризующиеся как пролекарства) соединений формулы (I) также включены в объем настоящего изобретения.

В дополнение к вышеизложенному, как хорошо известно специалистам в данной области, незамещенный азот пиразольного кольца соединения формулы (I) быстро образует равновесную смесь таутомеров, как изображено далее



где Ar, Ar', X, Y и Z имеют указанные выше значения.

Соответственно в настоящем изобретении, если только один таутомер указан для соединения формулы (I), другой таутомер (Ia) также включен в объем настоящего изобретения, если специально не указано иначе.

Кроме того, легко получаемые из соединений формулы (I), как определено выше, гидраты, сольваты, комплексы и N-оксиды также включены в объем настоящего изобретения.

N-оксиды представляют собой соединения формулы (I), в которых азот и кислород связаны координационной связью.

Использованные в описании общие термины, если не указано иначе, имеют указанные далее значения.

Термин "неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, включая группы разветвленных или неразветвленных цепочек, содержащих от 1 до 6 атомов углерода, например метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изо-бутил, трет-бутил, пентил и т.п. Алкильные группы могут быть замещенными или незамещенными; если не указано иначе, групп заместителей предпочтительно бывает одна-три, которые независимо выбирают из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, SO_nR₉, COR₁₀, NR₁₁R₁₂, OR₁₃, R₁₁R₁₂N-(C₁-C₆)-алкила, R₁₃O-(C₁-C₆)-алкила и необязательно далее замещенной группы, выбранной из C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, где R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и n имеют указанные выше значения.

Термин "C₃-C₆ циклоалкил" относится к 3-6-членному полностью углеродному моноциклическому кольцу, которое может содержать одну или более из двойных связей, но не должно содержать полностью сопряженной π-электронной системы. Примерами циклоалкильных групп, без ограничений, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил и циклогексаденил. Циклоалкильные группы могут быть замещенными или незамещенными; если не указано иначе, могут содержать предпочтительно от одной до трех групп заместителей, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, SO_nR₉, COR₁₀, NR₁₁R₁₂, OR₁₃, R₁₁R₁₂N-(C₁-C₆)-алкила, R₁₃O-(C₁-C₆)-алкила и необязательно дополнительно замещенных неразветвленным или разветвленным C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом, где R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и n имеют указанные выше значения.

Термин "гетероциклил" относится к 3-7-членному, насыщенному или частично ненасыщенному карбоциклическому кольцу, в котором один или более из атомов углерода замещен гетероатомами, такими как азот, кислород и сера. Нелимитирующими примерами гетероциклильных групп являются, например, оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиофенил, дигидротиофенил, пирролидинил, дигидропирролил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидинил, пиразолинил, изоксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, тиазолинил, изотиазолинил, диоксанил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, экзаметилениминил, гомопиперазинил и т.п. Гетероциклильные группы могут быть замещенными или незамещенными; если не указано иначе, групп заместителей бывает предпочтительно от одной до трех, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, SO_nR₉, COR₁₀, NR₁₁R₁₂, OR₁₃, R₁₁R₁₂N-(C₁-C₆)-алкила, R₁₃O-(C₁-C₆)-алкила, и необязательно дополнительно замещенных неразветвленным или разветвленным C₁-C₆ алкилом, C₂-C₆ алкенилом, C₂-C₆ алкинилом, C₃-C₆ циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом, где R₉, R₁₀, R₁₁, R₁₂, R₁₃ и n имеют указанные выше значения.

Термин "арил" относится к моно-, би- или поликарбоциклическим углеводородам, содержащим от 1 до 4 кольцевых систем, необязательно дополнительно конденсированных или связанных друг с другом простыми связями, где по меньшей мере одно из карбоциклических колец является "ароматическим", где термин "ароматическое" относится к полностью сопряженной π-электронной связанной системе. Нелимитирующими примерами таких арильных групп являются фенил, α- или β-нафтил или бифенильные группы.

Термин "гетероарил" относится к ароматическим гетероциклическим кольцам, обычно 5-7-членным гетероциклам, содержащим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O и S; причем гетероарильное кольцо может быть необязательно дополнительно конденсировано или связано с ароматическими или неароматическими карбоциклическими и гетероциклическими кольцами. Нелимитирующими примерами таких гетероарильных групп являются, например, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, пирролил, фенилпирролил, фурил, фенилфурил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, тиенил, бензотиенил, изоиндолинил, бензоимидазолил, хинолинил, изохинолинил, 1,2,3-триазолил, 1-фенил-1,2,3-триазолил, 2,3-дигидроиндолил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензотиофенил; бензопиранил, 2,3-дигидробензоксазинил, 2, 3-дигидрохиноксалинил и т.п.

Арильные и гетероарильные группы могут быть замещенными или незамещенными; если не указано иначе, группы заместителей могут быть предпочтительно в количестве от одной до трех, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, SO_nR_9 , COR_{10} , $NR_{11}R_{12}$, OR_{13} , $R_{11}R_{12}N-(C_1-C_6)$ -алкила, $R_{13}O-(C_1-C_6)$ -алкила и необязательно дополнительно замещенными неразветвленным или разветвленным C_1-C_6 алкилом, C_2-C_6 алкенилом, C_2-C_6 алкинилом, C_3-C_6 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом, где R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} и n имеют указанные выше значения.

Термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром или йод.

Термин " C_2-C_6 алкенил" обозначает алифатическую C_2-C_6 углеводородную цепочку, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Представительные примеры включают, но ими не ограничиваются, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1- или 2-бутенил и т.п.

Термин " C_2-C_6 алкинил" обозначает алифатическую C_2-C_6 углеводородную цепочку, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную тройную связь, которая может быть неразветвленной или разветвленной. Представительные примеры включают, но ими не ограничиваются, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1- или 2-бутинил и т.п.

Указанные алкенильные и алкинильные группы могут быть замещенными или незамещенными; если не указано иначе, группы заместителей могут быть предпочтительно в количестве от одной до трех, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, циано, нитро, SO_nR_9 , COR_{10} , $NR_{11}R_{12}$, OR_{13} , $R_{11}R_{12}N-(C_1-C_6)$ -алкила, $R_{13}O-(C_1-C_6)$ -алкила и необязательно дополнительно замещенные неразветвленным или разветвленным C_1-C_6 алкилом, C_3-C_6 циклоалкилом, гетероциклилом, арилом и гетероарилом, где R_9 , R_{10} , R_{11} , R_{12} , R_{13} и n имеют указанные выше значения.

Термин "нитро" обозначает $-NO_2$ группу.

Термин "циано" обозначает $-CN$ остаток.

Термин "фармацевтически приемлемая соль" соединения формулы (I) относится к тем солям, которые сохраняют биологическую эффективность и характеристики исходного соединения. Такие соли включают соли присоединения кислот с неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная, бромисто-водородная, азотная, фосфорная, серная, перхлорная кислоты и т.п., или с органическими кислотами, такими как уксусная, трифторуксусная, пропионовая, гликолевая, молочная, (D) или (L) яблочная, малеиновая, фумаровая, метансульфоновая, этансульфоновая, бензойная, *p*-толуолсульфоновая, салициловая, коричневая, миндальная, винная, лимонная, янтарная, малоновая кислота и т.п.; соли, образованные, если кислотный протон, присутствующий в соединении формулы (I), или замещен ионом металла, например ионом щелочного металла, такого как натрий или калий, или ионом щелочно-земельного металла, такого как кальций или магний, или координирует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтиламин, триэтиламин, триметамин, *N*-метилглюкамин и т.п.

Предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых R_1 представляет собой A , NR_6R_7 , OR_8 или необязательно замещенный гетероциклил, где A , R_6 , R_7 и R_8 имеют указанные выше значения.

Более предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых Ag представляет собой Ag_1 или Ag_2 ; и R_2 , R_3 , R_4 , R_5 каждый независимо представляет собой водород, галоген, $NR_{11}R_{12}$ или OR_{13} , где R_{11} , R_{12} и R_{13} имеют указанные выше значения.

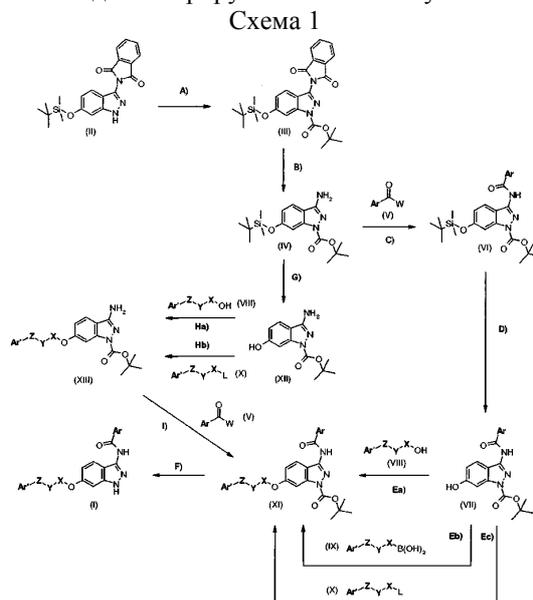
Конкретные соединения (соед.) настоящего изобретения или их соли перечислены далее:

1. $N-(6\text{-Бензилокси-1H-индазол-3-ил})-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
2. $4-(4\text{-Метилпиперазин-1-ил})-N-(6\text{-фенокси-1H-индазол-3-ил})\text{бензамид}$.
3. $N-[6-(3\text{-Фторфенокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
4. $N-[6-(4\text{-Бензилоксифенокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
5. $4-(4\text{-Метилпиперазин-1-ил})-N-[6-(3\text{-феноксibenзилокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]\text{бензамид}$.
6. $N-[6-(1\text{-Бензилпиперидин-4-илокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
7. $4-(4\text{-Метилпиперазин-1-ил})-N-[6-(3\text{-фенилпроп-2-инилокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]\text{бензамид}$.
8. $4-(4\text{-Метилпиперазин-1-ил})-N-[6-(4\text{-феноксифенокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]\text{бензамид}$.
9. $N-[6-(3\text{-Бензилоксифенокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
10. $4-(4\text{-Метилпиперазин-1-ил})-N-[6-(2\text{-феноксietокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]\text{бензамид}$.
11. $N-[6-(2\text{-Бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
12. $N-[6-(1\text{-Бензилпиперидин-3-илокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
13. $N-[6-(1\text{-Бензилпирролидин-2-илметокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метилпиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
14. $N-[6-(2\text{-Бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-метил-4-оксипиперазин-1-ил})\text{бензамид}$.
15. $N-[6-(2\text{-Бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(4\text{-диметиламинопиперидин-1-ил})\text{бензамид}$.
16. $N-[6-(2\text{-Бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-[(2\text{-диметиламиноэтил})\text{метиламино}]\text{бензамид}$.
17. $N-[6-(2\text{-Бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-[(3\text{-диметиламинопропил})\text{метиламино}]\text{бензамид}$.
18. трет-Бутиловый эфир $4-\{4-[6-(2\text{-бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-илкарбамоил}]\text{фенил}\}$ пиперазин-1-карбоновой кислоты.
19. $N-[6-(2\text{-Бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4-(1\text{-метилпиперидин-4-иламино})\text{бензамид}$.
20. $N-[6-(2\text{-Бензилоксиетокси})-1H\text{-индазол-3-ил}]-4\text{-пиперазин-1-илбензамид}$.

21. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-диметиламинометилбензамид.
 22. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(1-метилпиперидин-4-илокси)бензамид.
 23. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[метил-(1-метилпиперидин-4-ил)амино]бензамид.
 24. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-морфолин-4-илбензамид.
 25. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(2-морфолин-4-илэтиламино)бензамид.
 26. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензамид.
 27. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-илметил)амино]бензамид.
 28. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(3-пирролидин-1-илазетидин-1-ил)бензамид.
 29. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид.
 30. N-{6-[2-(2-Фторбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид.
 31. N-{6-[2-(3-Фторбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид.
 32. N-{6-[2-(4-Фторбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид.
 33. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(4-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид.
 34. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(3-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид.
 35. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(пиридин-4-илметокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид.
 36. 4-(4-этилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(пиридин-3-илметокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид.
 37. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(пиридин-2-илметокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид.
 38. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид.
 39. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-[6-((E)-3-фенил-аллилокси)-1H-индазол-3-ил]бензамид.
 40. N-{6-[2-(4-Метоксибензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид.
 41. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[метил(1-метил-1-оксипиперидин-4-ил)амино]бензамид.
 42. 4-(4-Метил-4-оксипиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(4-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид.
 43. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-2,4-бис(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид.

В настоящем изобретении также предложен способ получения соединений формулы (I), как определено выше, используя направления реакций и схемы синтеза, раскрытые далее, используя доступные специалистам методики и легко доступные исходные материалы. Получение некоторых вариантов настоящего изобретения раскрыто в приводимых далее примерах, но специалисты в данной области могут легко понять, что раскрытые примеры получений можно легко адаптировать для получения других вариантов настоящего изобретения. Например, синтез не приведенных в примерах соединений настоящего изобретения можно осуществить используя модификации, которые очевидны специалистам в данной области, например соответствующим образом защищая мешающие группы, заменяя на другие подходящие реагенты, известные специалистам, или осуществляя рутинные модификации условий реакций. Альтернативно, другие реакции, упомянутые в описании или хорошо известные специалистам в данной области, можно рассматривать как приспособляемые для получения других соединений настоящего изобретения.

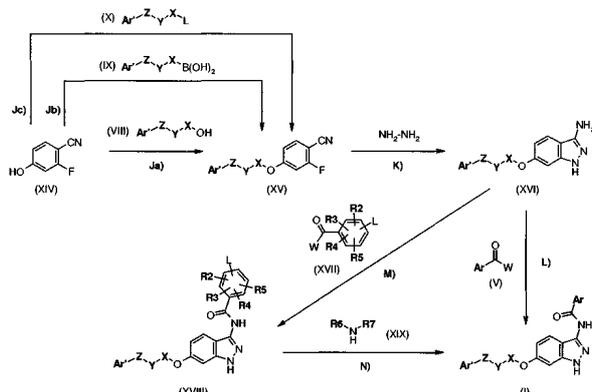
Приводимые далее схемы 1 и 2 демонстрируют способы получения соединений формулы (I).



где Ar имеет значения, указанные для формулы (I); W представляет собой гидроксильную, галогенную или

подходящую уходящую группу; X, Y, Z и Ar' имеют указанные ранее значения для соединения формулы (I); и L представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, метансульфонилокси, трифторметансульфонилокси или п-толуолсульфонилокси.

Схема 2

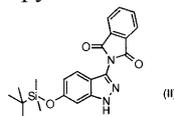


где Ar имеет значения, указанные для формулы (I); W представляет собой гидроксильную, галогенную или подходящую уходящую группу; X, Y, Z и Ar' имеют указанные ранее значения для соединения формулы (I); и L представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, метансульфонилокси, трифторметансульфонилокси или п-толуолсульфонилокси.

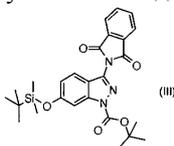
Специалистам в данной области должно быть понятно, что любые преобразования, осуществляемые в соответствии с указанными способами, могут потребовать стандартных модификаций, таких как, например, защита мешающих групп, изменение на другие подходящие известные специалистам реагенты или осуществление рутинных модификаций условий реакций.

Соответственно способ настоящего изобретения включает следующие стадии:

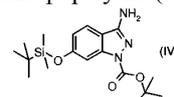
A) введение трет-бутоксикарбонильной группы в соединение формулы (II)



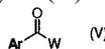
B) отщепление фталимидогруппы у полученного соединения формулы (III)



C) ацилирование полученного соединения формулы (IV)

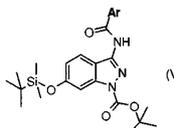


в результате реакции с соединением формулы (V)



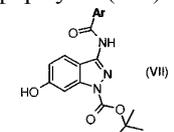
где Ar имеет значения, указанные для формулы (I) и W представляет собой гидроксильную, галогенную или подходящую уходящую группу;

D) селективное отщепление трет-бутилдиметилсилилового эфира у полученного соединения формулы (VI)

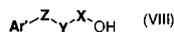


где Ar имеет значения, указанные для формулы (I);

E) сочетание полученного соединения формулы (VII)



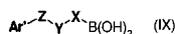
где Ar имеет значения, указанные для формулы (I), альтернативно с Eа) соединением формулы (VIII)



где Ar', Z и Y имеют указанные ранее значения для формулы (I) и X представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила и гетероцикла;

или

Eb) соединением формулы (IX)

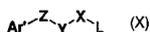


где Ar', Z и Y имеют указанные ранее значения для соединения формулы (I) и X представляет собой необязательно замещенный арил, или

где Ar' имеет значения, указанные для формулы (I) и X, Y и Z представляют собой связь;

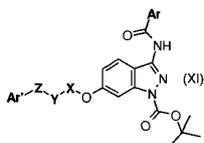
или

Ec) соединением формулы (X)



где Ar', Z и Y имеют указанные ранее значения для соединения формулы (I), X представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила или гетероцикла, и L представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, метансульфилокси, трифторметансульфилокси или п-толуолсульфилокси;

F) отщепление трет-бутоксикарбонильной группы у полученного соединения формулы (XI), полученного на стадии Ea), Eb) или Ec)



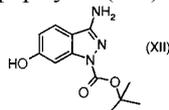
где Ar, Ar', X, Y и Z имеют указанные ранее значения для соединения формулы (I), для получения соединения формулы (I), как определено выше;

необязательное разделение полученного соединения формулы (I) на отдельные изомеры; необязательное превращение полученного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) и/или в его фармацевтически приемлемую соль, при желании.

Альтернативно, промежуточное соединение формулы (XI), где Ar, Ar', Y и Z имеют указанные ранее значения для соединения формулы (I) и X представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила и гетероцикла, можно получить способом, включающим следующие стадии:

G) селективное отщепление трет-бутилдиметилсилилового эфира у соединения формулы (IV), как определено выше;

H) сочетание полученного соединения формулы (XII)



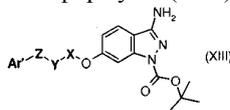
альтернативно с

Ha) соединением формулы (VIII), как определено выше;

или

Hb) соединением формулы (X), как определено выше;

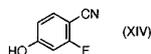
I) ацилирование полученного соединения формулы (XIII)



где Ar, Ar', Y и Z имеют значения, указанные для соединения формулы (I), и X представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила и гетероцикла, с соединением формулы (V), как определено выше, для получения соединения формулы (XI), где Ar, Ar', Y и Z имеют значения, указанные для соединения формулы (I), и X представляет собой необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила и гетероцикла.

Следующей целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), как определено выше, включающий следующие стадии:

J) сочетание соединения формулы (XIV)



альтернативно с

Ja) соединением формулы (VIII), как определено выше;

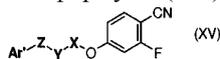
или

Jb) соединением формулы (IX), как определено выше;

или

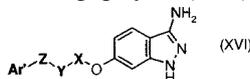
Лс) соединением формулы (X), как определено выше;

К) превращение полученного соединения формулы (XV)



где Ar', X, Y и Z имеют значения, указанные для соединения формулы (I);

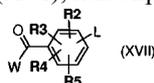
L) ацилирование полученного соединения формулы (XVI)



где Ar', X, Y и Z имеют значения, указанные для соединения формулы (I), соединением формулы (V), как определено выше, для получения соединения формулы (I), как определено выше; необязательное разделение полученного соединения формулы (I) на отдельные изомеры; необязательное превращение полученного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) и/или в его фармацевтически приемлемую соль, при желании.

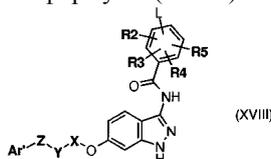
Следующей целью настоящего изобретения является способ получения соединения формулы (I), где R1 представляет собой NR6R7, где R6 имеет указанные выше значения и R7 представляет собой водород, замещенный неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и где Ar, Ar', X, Y и Z имеют указанные выше значения, включающий следующие стадии:

M) ацилирование соединения формулы (XVI), как определено выше, соединением формулы (XVII)

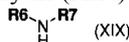


где R2, R3, R4 и R5 имеют значения, указанные для соединения формулы (I), и W и L имеют указанные выше значения;

N) сочетание полученного соединения формулы (XVIII)



где Ar', X, Y, Z, R2, R3, R4 и R5 имеют значения, указанные для соединения формулы (I), и L имеет указанные выше значения, с соединением формулы (XIX)

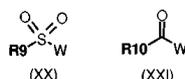


где R6 имеет значения, указанные для формулы (I), и R7 представляет собой водород, замещенный неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, для получения соединения формулы (I), где R1 представляет собой NR6R7, где R6 имеет значения, указанные для формулы (I), и R7 представляет собой водород, замещенный неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил или необязательно замещенную группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, и Ar, Ar', X, Y и Z имеют значения, указанные для соединения формулы (I); необязательно разделение полученного соединения формулы (I) на отдельные изомеры; необязательно превращение полученного соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) и/или в его фармацевтически приемлемую соль, при желании.

Как было указано выше, соединения формулы (I), которые получают в соответствии с целевым способом настоящего изобретения, можно удобно превращать в другие соединения формулы (I), используя хорошо известные условия синтеза, причем далее приводятся примеры возможных превращений:

1) восстановление соединения формулы (I), где один из заместителей R1, R2, R3, R4 или R5 представляет собой NO₂, до получения соответствующего соединения формулы (I), где таким заместителем является NH₂;

2) ацилирование соединения формулы (I), где один из заместителей R1, R2, R3, R4 или R5 представляет собой NH₂, путем осуществления взаимодействия с ацилирующим агентом формулы (XX) или (XXI)



где R9, R10 и W имеют указанные выше значения, до получения соответствующего соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой NHSO₂R9 или NHCOR10 остаток, где R9 и R10

имеют указанные выше значения;

3) осуществление взаимодействия соединения формулы (I), где заместитель R1 представляет собой NH₂, с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии восстанавливающего агента до получения соответствующего соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой NR₆R₇ группу, где R₇ представляет собой водород и R₆ имеет значения, указанные для формулы (I), за исключением водорода;

4) осуществление взаимодействия соединения формулы (I), где один из заместителей R₂, R₃, R₄ или R₅ представляет собой NH₂, с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии восстанавливающего агента до получения соответствующего соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой NR₁₁R₁₂ группу, в которой один из R₁₁ или R₁₂ представляет собой водород и другой имеет значения, указанные для формулы (I), за исключением водорода, SO_nR₉ или COR₁₀;

5) гидролиз соединения формулы (I), где один из заместителей R₁, R₂, R₃, R₄ или R₅ представляет собой COOR₁₃ остаток, где R₁₃ представляет собой неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил, в условиях кислотного или щелочного катализа, до получения соответствующего соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой COOH группу, причем в этом случае R₁₃ представляет собой водород;

6) амидирование соединения формулы (I), в котором один из заместителей R₁, R₂, R₃, R₄ или R₅ представляет собой COOH остаток, амином формулы (XXII)



где R₁₁ и R₁₂ имеют значения, указанные для соединения формулы (I), за исключением SO_nR₉ или COR₁₀, до получения соответствующего соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой CONR₁₁R₁₂ остаток, где R₁₁ и R₁₂ имеют значения, указанные для соединения формулы (I), за исключением SO_nR₉ или COR₁₀;

7) окисление соединения формулы (I), где R₁ представляет собой 4-метилпиперазин-1-ил, до получения соответствующего соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой 4-метил-4-оксипиперазин-1-ил;

8) отщепление трет-бутоксикарбонильной группы у соединения формулы (I), где R₁ представляет собой 4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил, до получения соответствующего соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой пиперазин-1-ил.

В соответствии со стадией А) указанное превращение соединения формулы (II) в соединение формулы (III) можно осуществить различными способами и в различных условиях экспериментов, которые хорошо известны специалистам в данной области для введения трет-бутоксикарбонильной группы, например, используя ди-трет-бутилдикарбонат. Предпочтительно вести указанную реакцию в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, и в присутствии акцептора протонов, такого как, например, пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией В) указанное отщепление фталимидогруппы у соединения формулы (III) до получения соединения формулы (IV) можно осуществить различными способами и в различных условиях экспериментов, которые хорошо известны специалистам в данной области, например используя гидразин. Предпочтительно вести указанную реакцию в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией С) соединение формулы (VI) можно получить, осуществляя взаимодействие соединения формулы (IV) с соединением формулы (V) различными способами и в различных условиях экспериментов, которые хорошо известны специалистам в данной области для реакций ацилирования. Предпочтительно соединение формулы (V), где W представляет собой гидрокси, превращают в его соответствующий хлористый ацил, где W представляет собой хлор, в присутствии тионилхлорида или оксалилхлорида, в подходящем растворителе, таком как толуол, дихлорметан, хлороформ, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан или их смеси, при температуре в интервале от около -10°C до температуры кипения с обратным холодильником и в течение промежутка времени, меняющегося от около 1 ч до около 96 ч. Хлористый ацил выделяют путем выпаривания растворителя и дополнительно подвергают взаимодействию с соединением (IV) в присутствии основания, такого как пиридин, триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, при температуре в интервале от около -40°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени, изменяющегося от около 1 ч до около 96 ч. Можно также добавить подходящий растворитель, такой как толуол, дихлорметан, хлороформ, диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан. Альтернативно, соединение формулы (IV) подвергают взаимодействию с соединением формулы (V), где W представляет собой гидрокси, в присутствии активирующего агента, такого как гидроксibenзотриазол, дициклогексилкарбодимид, диизопропилкарбодимид,

соль хлористо-водородной кислоты 1-этил-3-(3'-диметиламино)карбодиимида, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурионийтетрафторборат. Предпочтительно вести указанную реакцию в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, и в присутствии акцептора протонов, такого как, например, пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией D) селективное отщепление трет-бутилдиметилсилилового эфира у соединения формулы (VI) до получения соединения формулы (VII) можно осуществить различными способами в соответствии с обычными способами, хорошо известными из литературы. Предпочтительно указанное превращение осуществлять в присутствии тетрабутиламмонийфторида в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, при температуре в интервале от -10°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией Ea) реакцию сочетания соединения формулы (VII) со спиртом формулы (VIII) до получения соединения формулы (XI) можно осуществить различными способами и в различных условиях экспериментов, которые хорошо известны специалистам в данной области для синтеза ариловых эфиров в условиях, аналогичных условиям реакции Мицунобу.

Предпочтительно осуществлять указанное превращение в присутствии азодикарбоксилата, такого как, например, диэтилазодикарбоксилат, диизопропилазодикарбоксилат или ди-трет-бутилазодикарбоксилат, и фосфина, такого как, например, трифенилфосфин или трифенилфосфин, связанный с полимером, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, 1,4-диоксан, толуол, ацетонитрил, при температуре в интервале от -20°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией Eb) реакцию сочетания соединения формулы (VII) с бороновой кислотой формулы (IX) до получения соединения формулы (XI) можно осуществить различными способами и в различных условиях экспериментов, которые хорошо известны специалистам в данной области, для синтеза ди-арильных простых эфиров. Предпочтительно осуществлять указанные превращения в присутствии диацетата меди, 4Å молекулярных сит или силикагеля, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, 1,4-диоксан, и в присутствии акцептора протонов, такого как, например, пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, при температуре в интервале от -10°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией Ec) реакцию сочетания соединения формулы (VII) с соединением формулы (X) до получения соединения формулы (XI) можно осуществить различными способами и в различных условиях экспериментов, которые хорошо известны специалистам в данной области, для алкилирования фенолов. Предпочтительно соединение формулы (VII) обрабатывают хлоридом, бромидом, иодидом, мезилатом или трифлатом формулы (X), причем в этом случае L представляет собой хлор, бром, йод, метансульфонилокси или трифторметансульфонилокси, соответственно в присутствии акцептора протонов, такого как, например, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, карбонат натрия, калия или цезия, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметоксиэтан, при температуре в интервале от -10°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией F) указанное превращение соединения формулы (XI) в соединение формулы (I) можно осуществить различными способами в соответствии с обычными способами, хорошо известными из литературы, для указанного отщепления трет-бутоксикарбонильной группы. Например, указанную реакцию можно вести в кислотных условиях, например, в присутствии неорганической или органической кислоты, такой как хлористо-водородная, трифторуксусная или метансульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, 1,4-диоксан, низший спирт, такой как метанол или этанол, вода или их смеси, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником и в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией G) указанное превращение соединения формулы (IV) в соединение формулы (XII) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ D).

В соответствии со стадией Ha) реакцию сочетания соединения формулы (XII) и спирта формулы (VIII) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ Ea).

В соответствии со стадией Hb) реакцию сочетания соединения формулы (XII) и соединения формулы (X) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ Ec).

В соответствии со стадией I) указанное ацилирование соединения формулы (XIII) соединением формулы (V) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ C).

В соответствии со стадией Ja) реакцию сочетания соединения формулы (XIV) и спирта формулы (VIII) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ Ea).

В соответствии со стадией Jb) реакцию сочетания соединения формулы (XIV) и бороновой кислоты формулы (IX) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ Eb).

В соответствии со стадией Jc) реакцию сочетания соединения формулы (XIV) и соединения формулы (X) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ Ec).

В соответствии со стадией K) соединение формулы (XV) можно превратить в соединение формулы (XVI) различными способами и в различных условиях экспериментов.

Предпочтительно вести указанную реакцию в присутствии гидразина или моногидрата гидразина в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилсульфоксид, ацетонитрил, метанол, этанол или н-бутанол, при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени, варьирующегося от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со стадией L) указанное ацилирование соединения формулы (XVI) соединением формулы (V) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ C).

В соответствии со стадией M) указанное ацилирование соединения формулы (XVI) соединением формулы (XVII) можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ C).

В соответствии со стадией N) реакцию сочетания соединения формулы (XVIII) с амином формулы (XIX) можно осуществить различными способами в соответствии с обычными способами, хорошо известными из литературы для аминирования Бухвальд-Хартвига. Предпочтительно соединение формулы (XVIII), где L представляет собой хлор, бром, йод или трифторметансульфониокси, подвергают взаимодействию с соединением формулы (XIX) в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, диметоксиэтан, ацетонитрил, толуол, в присутствии каталитических количеств производных палладия, таких как, например, трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0), диацетат палладия, и фосфинового лиганда, такого как, например, 2,2'-бис(дифенилфосфино)-1,1'-бинафтил, 4, 5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен, 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил, 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)-бифенил, в присутствии основания, такого как, например, бис(триметилсилил)амид натрия или лития, трет-бутоксид натрия или калия, карбонат натрия, калия или цезия, при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени, варьирующегося от около 15 мин до около 96 ч.

В соответствии со способом превращения 1) восстановление соединения формулы (I), где один из заместителей R1, R2, R3, R4 или R5 представляет собой нитро, для получения соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой амино, можно осуществить различными способами в соответствии с обычными способами, хорошо известными из литературы. Предпочтительно осуществлять указанное превращение в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, этанол, вода, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, уксусная кислота или их смеси, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, водород, и катализатора гидрирования, или путем обработки циклогексеном, или циклогексадиеном, или муравьиной кислотой, или аммонийформиадом и катализатором гидрирования, или металлом, таким как железо или цинк, в присутствии неорганической кислоты, такой как хлористо-водородная кислота, или путем обработки хлоридом олова (II) или гидросульфитом натрия в присутствии тетрабутиламмонийхлорида, при температуре в интервале от 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени, варьирующегося от около 1 ч до около 96 ч. Катализатор гидрирования обычно представляет собой металл, чаще всего палладий, который можно использовать, как он есть, или нанесенным на уголь.

В соответствии со способом превращения 2) указанное ацилирование соединения формулы (I), где один из заместителей R1, R2, R3, R4 или R5 представляет собой NH₂, в реакции с агентом ацилирования формулы (XX) или (XXI), для получения соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой NHSO₂R9 или NHCOR10 остаток, можно осуществить различными способами в соответствии с обычными способами, хорошо известными из литературы. Предпочтительно осуществлять указанное превращение способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ C).

В соответствии со способом превращения 3) реакцию соединения формулы (I), где заместитель R1 представляет собой NH₂, с подходящим альдегидом или кетоном для получения соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой NR6R7 группу, можно вести различными способами в соответствии с обычными способами осуществления восстановительного алкилирования. Предпочтительно вести указанную реакцию в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, N,N-диметилформамид, дихлорметан, тетрагидрофуран или их смеси, в присутствии подходящего восстанавливающего агента, такого как, например, боргидрид натрия, боргидрид тетраалкиламмония, цианоборгидрид натрия, натрийтриацетоксиборгидрид, тетраметиламмонийтриацетоксиборгидрид, и в присутствии кислотного катализатора, такого как, например, уксусная кислота или трифторуксусная кислота, при температуре в интервале от около 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени, варьирующегося от около 1 ч до около 96 ч.

В соответствии со способом превращения 4) реакцию соединения формулы (I), где один из заместителей R2, R3, R4 или R5 представляет собой NH₂, с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии

восстанавливающего агента, для получения соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой NR11R12 группу, можно вести различными способами в соответствии с обычными способами осуществления восстановительного алкилирования. Предпочтительно указанное превращение осуществлять способом, аналогичным способу раскрытому выше как способ 3).

В соответствии со способом превращения 5) гидролиз соединения формулы (I), где один из заместителей R1, R2, R3, R4 или R5 представляет собой COOR13 остаток, где R13 представляет собой неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил, для получения соответствующей карбоновой кислоты можно вести различными способами в соответствии со способами, хорошо известными специалистам в данной области для гидролиза сложноэфирных групп. Предпочтительно такой гидролиз осуществлять в присутствии неорганического основания, такого как, например, гидроксид лития, натрия или калия, или в присутствии неорганической или органической кислоты, такой как, например, хлористо-водородная кислота, трифторуксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, вода или их смеси, при температуре в интервале от около 0°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени, варьирующегося от около 1 ч до около 96 ч.

В соответствии со способом превращения 6) амидирование соединения формулы (I), где один из заместителей R1, R2, R3, R4 или R5 представляет собой COOH остаток, амином формулы (XXII), можно осуществить различными способами в соответствии с обычными способами синтеза карбоксамидов. Предпочтительно указанное превращение осуществлять в присутствии активирующего агента, такого как гидроксibenзотриазол, дициклогексилкарбодимид, диизопропилкарбодимид, соль хлористо-водородной кислоты 1-этил-3-(3'-диметиламино)карбодимида, O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилуронийтетрафторборат, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, и в присутствии акцептора протонов, такого как, например, пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, при температуре в интервале от комнатной температуры до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со способом превращения 7) окисление соединения формулы (I), где R1 представляет собой 4-метилпиперазин-1-ил, для получения соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой 4-метил-4-оксипиперазин-1-ил, можно осуществлять различными способами в соответствии с обычными способами N-окисления третичных аминов.

Предпочтительно осуществлять указанное превращение в присутствии окисляющего агента, такого как, например, 3-хлорпербензойная кислота, перекись водорода, диметилдиоксиран, в подходящем растворителе, таком как, например, дихлорметан, метанол, этанол, вода, ацетон или их смеси, при температуре в интервале от -10°C до температуры кипения с обратным холодильником в течение промежутка времени от около 30 мин до около 96 ч.

В соответствии со способом превращения 8) указанное отщепление трет-бутоксикарбонильной группы у соединения формулы (I), где R1 представляет собой 4-трет-бутоксикарбонилпиперазин-1-ил, для получения соединения формулы (I), где такой заместитель представляет собой пиперазин-1-ил, можно осуществить способом, аналогичным способу, раскрытому выше как способ F).

Специалистам в данной области должно быть понятно, что если соединения формул (V), (XVII), (XX) или (XXI) содержат функциональные группы, которые могут мешать реакции ацилирования, такие группы необходимо защитить до осуществления указанной реакции. В частности, если соединения формул (V), (XVII), (XX) или (XXI) замещены остатками общей формулы NR6R7, NR11R12, OR8 или OR13, где R8 или R13, или по меньшей мере один из R6 и R7, или по меньшей мере один из R11 и R12 представляет собой водород, такие группы можно защитить, как известно специалистам. Специалистам известно также, что такие защитные группы можно удалить сразу после окончания реакции или на более поздней стадии процесса синтеза.

Удаление защитных групп у соединения формулы (I), где один из заместителей представляет собой защищенную аминогруппу, можно осуществить различными способами в соответствии с обычными способами удаления защитных групп у аминогруппы. В зависимости от аминозащитных групп указанную реакцию можно осуществлять различными способами. В одном аспекте такую реакцию можно осуществить путем обработки неорганической кислотой, такой как хлористо-водородная, серная или перхлоркислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная или метансульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как вода, метанол, этанол, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, дихлорметан или их смеси, при температуре в интервале от -20 до 80°C и в течение промежутка времени в интервале от 30 мин до 48 ч. В другом аспекте указанную реакцию можно осуществить путем обработки неорганическим основанием, такими как гидроксид лития, или натрия, или калия, или карбонатом натрия, или калия, или цезия, или органическим основанием, таким как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, или безводным гидразином или гидразингидратом в подходящем растворителе, таком как вода, метанол, этанол, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, дихлорметан или их смеси, при температуре в интервале от -20 до 80°C и в течение

промежутка времени в интервале от 30 мин до 72 ч.

Специалистам в данной области известно, что превращение одной химической функции в другую может потребовать, чтобы один или более из реакционных центров соединения, содержащего указанную функцию, был защищен, для того чтобы избежать нежелательных побочных реакций. Защиту указанных реакционных центров и последующее удаление защитных групп в конце синтетических превращений можно осуществить, следуя стандартным процедурам, раскрытым например, у: Green, Theodora W. and Wuts, Peter G.M. - *Protective Groups in Organic Synthesis*, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999.

В тех случаях, когда соединение формулы (I) содержит один или более из асимметрических центров, указанное соединение можно разделить на отдельные изомеры, используя известные специалистам в данной области процедуры. Такие процедуры включают стандартные хроматографические методики, включая хроматографию с использованием хиральной неподвижной фазы, или кристаллизацию. Общие способы разделения соединений, содержащих один или более из асимметрических центров, изложены, например, у Jacques, Jean; Collet, Andre; Wilen, Samuel H., *Enantiomers, Racemates and Resolutions*, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981.

Соединение формулы (I) можно также превратить в фармацевтически приемлемую соль в соответствии со стандартными процедурами, которые хорошо известны специалистам в данной области. Альтернативно, соединение формулы (I), которое получено в виде соли, можно превратить в свободное основание или свободную кислоту, используя стандартные процедуры, хорошо известные специалистам в данной области. В соответствии с любым из вариантов указанного способа получения соединений формулы (I), исходные материалы и любые другие реагенты, т.е. соединения формул (II), (V), (VIII), (IX), (X), (XIV), (XVII), (XIX), (XX), (XXI) и (XXII), являются или коммерчески доступными, известными или их легко получить хорошо известными способами, раскрытыми, например, в B.M.Trost and I. Fleming, *Comprehensive Organic Synthesis*, 1991, Pergamon Press; A.R. Katritzky, O. Meth-Cohn and C.W. Rees, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations*, 1995, Elsevier Pergamon; A.R. Katritzky и R.J.K. Taylor, *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*, 2005, Elsevier Pergamon. В частности, соединение формулы (II) можно получить, как раскрыто в WO 2003028720, и соединение формулы (XIV) является коммерчески доступным.

Соединения настоящего изобретения можно вводить или в виде отдельных агентов, или, альтернативно, в комбинации с известной противораковой терапией, такой как режим радиационной терапии или химиотерапии в комбинации с цитостатическими или цитотоксическими агентами, агентами типа антибиотиков, алкилирующими агентами, антиметаболитными агентами, гормональными агентами, иммунологическими агентами, агентами интерферонового типа, ингибиторами циклооксигеназы (например, ингибиторами COX-2), ингибиторами матриксметаллопротеазы, ингибиторами теломеразы, ингибиторами тирозинкиназы, агентами, подавляющими рецептор фактора роста, анти-HER агентами, анти-EGFR агентами, агентами антиангиогенеза (например, ингибиторами ангиогенеза), ингибиторами фарнезилтрансферазы, ингибиторами gas-gaf сигнального пути трансдукции, ингибиторами клеточного цикла, ингибиторами других cdk's, агентами связывания тубулина, ингибиторами топоизомеразы I, ингибиторами топоизомеразы II и т.п.

Будучи приготовлены в фиксированных дозах, продукты таких комбинаций используют соединения настоящего изобретения в интервале доз, раскрытом далее, и другие фармацевтически активные агенты в предписываемом дозовом интервале.

Соединения формулы (I) можно использовать последовательно с известными противораковыми агентами, если комбинированной лекарственной формы оказывается недостаточно.

Соединения формулы (I) настоящего изобретения, пригодные для введения млекопитающим, например человеку, можно вводить обычными способами, и уровень доз зависит от возраста, массы, состояния пациента и от способа введения.

Например, подходящая доза, адаптированная для перорального введения соединения формулы (I), может быть в интервале от около 10 до около 1000 мг на дозу, от 1 до 5 раз ежедневно. Соединения настоящего изобретения можно вводить в различных дозовых формах, например перорально в форме таблеток, капсул, таблеток, покрытых сахаром или пленкой, жидких растворов или суспензий; ректально в форме суппозиториев; парентерально, например внутримышечными, или внутривенными и/или интратекальными, и/или интраспинальными инъекциями или вливаниями.

Настоящее изобретение также включает фармацевтические композиции, включающие соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль в ассоциации с фармацевтически приемлемым эксципиентом, который может быть носителем или разбавителем.

Фармацевтические композиции, содержащие соединения настоящего изобретения, обычно получают обычными способами и вводят в подходящей фармацевтической форме. Например, твердые формы для перорального введения могут содержать вместе с активным соединением разбавители, например лактозу, декстрозу, сахарозу, сукрозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; смазывающие агенты, например двуокись кремния, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоли; связывающие агенты, например крахмалы, гуммиарабик, желатинметил-

целлюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; разрыхляющие агенты, например крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или натрийкрахмалгликолят; шипучие смеси; красящие вещества; подсластители; увлажняющие агенты, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и обычно нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических композициях. Указанные фармацевтические лекарственные препараты можно изготавливать известными способами, например путем смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или нанесения пленочного покрытия.

Жидкие дисперсии для перорального введения могут быть, например, сиропами, эмульсиями и суспензиями. Например, сиропы могут содержать в качестве носителя сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннит и сорбит.

Суспензии и эмульсии могут содержать, например, носители, природные смолы, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт. Суспензии или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например стерильную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например пропиленгликоль, и, при желании, подходящее количество гидрохлорида лидокаина. Растворы для внутривенных инъекций или вливаний могут содержать в качестве носителя стерильную воду или предпочтительно они могут быть в виде стерильных, водных, изотонических, солевых растворов, или они могут содержать в качестве носителя пропиленгликоль.

Суппозитории могут содержать вместе с активным соединением фармацевтически приемлемый носитель, например масло какао, полиэтиленгликоль, поверхностно-активные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот или лецитин.

Для лучшей иллюстрации настоящего изобретения далее приводятся следующие примеры, но без каких-либо ограничений относительно них.

Экспериментальный раздел

Для ссылки на любые конкретные соединения формулы (I) настоящего изобретения необязательно в форме фармацевтически приемлемых солей смотри экспериментальный раздел и формулу изобретения. Что касается представленных далее примеров, то соединения настоящего изобретения синтезированы с использованием раскрытых в описании способов или других способов, которые хорошо известны специалистам в данной области.

В представленных далее примерах использованные короткие формы и сокращения имеют следующие значения.

Сокращения

EtOAc	Этилацетат
DCM	Дихлорметан
DIPEA	N,N-диизопропилэтиламин
DMF	N,N-диметилформамид (DMF)
DMSO	Диметилсульфоксид (DMSO)
Et ₂ O	Диэтиловый эфир
EtOH	Этанол
HCl	Хлористоводородная кислота
K ₂ CO ₃	Карбонат калия
LiHMDS	Литий бис(триметилсилил)амид
MeOH	Метанол
NaHCO ₃	Гидрокарбонат натрия
NaOH	Гидроксид натрия
Pd ₂ (dba) ₃	Трис(дибензиденацетон)дипалладий(0)
SOCl ₂	Тионилхлорид
TBAF	Тетра-н-бутиламонийфторид
TEA	Триэтиламин
TFA	Трифторуксусная кислота
THF	Тетрагидрофуран
г	Грамм
мг	Миллиграмм
мл	Миллилитр
мкл	Микролитр
М	Молярный
мМ	Миллимолярный
мкМ	Микромолярный
н	Нормальный
моль	Моль

ммоль	миллимоль
ч	Час
мин	Минута
к. т.	Комнатная температура
Гц	Герц
МГц	Мегагерц
CV	Объем колонки
HRMS	Масс-спектр высокого разрешения
ESI	Ионизация электрораспылением
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография

С целью лучшей иллюстрации настоящего изобретения приводятся следующие примеры, которые не являются ограничительными.

Что касается использованных в описании символов и условных сокращений в процессах, схемах и примерах, то они соответствуют тем, которые приняты в современной научной литературе, например, в Journal of the American Chemical Society или в Journal of Biological Chemistry.

Если не указано иначе, все материалы получают от коммерческих поставщиков, высокой степени чистоты и их используют без дополнительной очистки. Безводные растворители, такие как ДМФ, ТГФ, DCM и толуол, получают от Aldrich Chemical Company. Все реакции, в которых используют соединения, чувствительные к воздушной среде или влаге, осуществляют в атмосфере азота или аргона.

Общие способы очистки и аналитические методы.

Тонкослойную хроматографию (ТСХ) осуществляют на пластинах, предварительно покрытых силикагелем Merck 60 F254. Колоночную хроматографию используют или при среднем давлении на силикагеле (силикагель Merck 40-63 мкм), или используют флеш-систему очистки Biotage SP1 Flash Purification System с предварительно набитыми силикагельными картриджами (Biotage или Varian).

¹H-NMR спектры записывают в ДМСО-d₆ или CDCl₃ при постоянной температуре 28°C на спектрометре Varian INOVA 400 с рабочей частотой 400,50 МГц, снабженном 5 мм z-осевым зондом с косвенным детектированием PFG Indirect Detection Probe (¹H{¹⁵N-³¹P}) и на спектрометре Varian Inova 500 с рабочей частотой 499,75 МГц. Сигнал остаточного растворителя используют в качестве стандарта (δ=2,50 или 7,27 ч/млн). Химические сдвиги (δ) выражают в частях на миллион (ч/млн) и константы взаимодействия (J) выражают в Гц. Для характеристики мультиплетности используют следующие сокращения: с - синглет; шир. с - широкий сигнал; д - дублет; т - триплет; м - мультиплет; дд - дублет дублетов.

Масс-спектры с электрораспылением (ESI) получают, используя сверхчувствительную масс-спектрометрическую ионную ловушку (Finnigan LCQ ion trap). Если не указано иначе, все конечные соединения были гомогенными (со степенью чистоты не менее чем 95%) по данным высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). ВЭЖХ-УФ-МС анализы, которые используют для оценки степени чистоты соединений, осуществляют, объединяя МС прибор с ионной ловушкой с ВЭЖХ системой SSP4000 (Thermo Separation Products), снабженной автосэмплером LC Pal (CTC Analytics) и UV6000LP диодно-матричным детектором (УФ детектирование на длинах волн 215-400 нм). Инструментальный контроль, накопление и обработку данных осуществляют, используя программное обеспечение Xcalibur 1.2 (Finnigan). ВЭЖХ осуществляют при комнатной температуре и скорости потока 1 мл/мин, используя колонку Waters X Terra RP 18 (4,6×50 мм; 3,5 мкм). В качестве подвижной фазы А используют буфер ацетат аммония 5 мМ (рН 5,5 с уксусной кислотой): ацетонитрил 90:10, и подвижная фаза В представляет собой буфер ацетат аммония 5 мМ (рН 5,5 с уксусной кислотой): ацетонитрил 10:90 с градиентом от 0 до 100% В за 7 мин, затем выдерживают 100% В в течение 2 мин перед приведением в состояние равновесия.

ESI (+) масс-спектры высокого разрешения (HRMS) получают на приборе Waters Q-ToF Ultima, который напрямую соединен с микроВЭЖХ 1100 Agilent, как раскрыто ранее (Colombo, M.; Riccardi-Sirtori, F.; Rizzo, V.; A fully automated method for accurate mass determination using high-performance liquid chromatography with a quadrupole/orthogonal acceleration time-of-flight mass spectrometer. Rapid Commun. Mass Spectrom. 2004, 18, 511-517).

Пример получения 1. трет-Бутиловый эфир 6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)индазол-1-карбоновой кислоты (III)

Схема 1, стадия А).

Раствор 2-[6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-1H-индазол-3-ил]изоиндол-1,3-диона (786 мг, 2 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) и DIPEA (1,4 мл, 8 ммоль), в атмосфере аргона обрабатывают ди-трет-бутилдикарбонатом (495 мг, 2,2 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривают при пониженном давлении, и полученный сырой остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью гексан/EtOAc 7:3, получая 884 мг (выход: 89%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 8,09-8,04 (м, 2H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,29 Гц, 1H), 7,55 (д, J=1,95 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=2,07, 8,78 Гц, 1H), 1,69 (с, 9H), 1,01 (с, 9H), 0,28 (с, 6H)

ESI (+) MS m/z 494 (MH⁺)

Пример получения 2. трет-Бутиловый эфир 3-амино-6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)индазол-1-

карбоновой кислоты (IV).

Схема 1, стадия B).

Раствор трет-бутилового эфира 6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидроизоиндол-2-ил)индазол-1-карбоновой кислоты (1,17 г, 2,37 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл), в атмосфере аргона обрабатывают 3,56 мл 1М гидразина в ТГФ (3,56 ммоль). Полученную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 1 ч, затем добавляют еще 1М гидразина в ТГФ (8 мл). После перемешивания в течение дополнительно 2 ч при кипении с обратным холодильником полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и выпавший твердый осадок фильтруют и промывают ТГФ. Полученный фильтрат выпаривают досуха, и полученный остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью DCM/ацетон 7:3, получая 785 мг (выход: 91%) указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,71 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,37 (шир.с, 1H), 6,81 (дд, J=2,07, 8,54 Гц, 1H), 6,21 (шир.с, 2H), 1,59 (с, 9H), 0,99 (с, 9H), 0,23 (с, 6H)

ESI (+) MS m/z 364 (MH⁺)

Пример получения 3. трет-Бутиловый эфир 6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты.

Схема 1, стадия C).

К суспензии 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты (1,64 г, 7,48 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл), в атмосфере аргона при комнатной температуре добавляют тионилхлорид (1,37 мл, 18,9 ммоль) и 3 капли сухого ДМФ. Полученную реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 5 ч, затем летучие вещества удаляют при пониженном давлении. Полученный остаток помещают в сухой толуол (50 мл), снова выпаривают, и полученный твердый остаток сушат в высоком вакууме. Полученный сырой гидрохлорид 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоилхлорида суспендируют в 20 мл сухого ТГФ и обрабатывают при комнатной температуре в атмосфере аргона, добавляя по каплям раствор трет-бутилового эфира 3-амино-6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)индазол-1-карбоновой кислоты (1,81 г, 4,98 ммоль) в 20 мл сухого ТГФ и 2,56 мл DIPEA (14,96 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают до 50°C и перемешивают в течение 22 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении, полученный остаток разбавляют DCM (100 мл) и промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (75 мл). Органический слой выделяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный сырой остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH/30% NH₃ 95:5:0,5, получая 1,88 г (выход: 67%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 10,95 (с, 1H), 8,03-7,96 (м, 2H), 7,73 (д, J=9,15 Гц, 1H), 7,51 (д, J=2,07 Гц, 1H), 7,06-7,01 (м, 2H), 6,90 (дд, J=2,19, 8,78 Гц, 1H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,53-2,50 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,65 (с, 9H), 1,00 (с, 9H), 0,27 (с, 6H)

ESI (+) MS m/z 566 (MH⁺)

Пример получения 4. трет-Бутиловый эфир 6-гидрокси-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты.

Схема 1, стадия D).

Раствор трет-бутилового эфира 6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты 1,88 г (3,33 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) обрабатывают 1М TBAF в ТГФ (4 мл, 4 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют воду (20 мл), и полученную смесь экстрагируют EtOAc (100 мл). Выделенный органический слой сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH/30% NH₃ 92:8:0,8 получая после тщательного растирания с Et₂O 1,5 г (выход: 100%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 10,86 (с, 1H), 10,16 (с, 1H), 8,02-7,94 (м, 2H), 7,65 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,48 (д, J=1,95 Гц, 1H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,82 (дд, J=2,07, 8,78 Гц, 1H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,55-2,45 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,65 (с, 9H)

ESI (+) MS m/z 452 (MH⁺)

Пример получения 5. трет-Бутиловый эфир 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]-6-(3-феноксифенилокси)индазол-1-карбоновой кислоты.

Схема 1, стадия Ea).

Раствор трифенилфосфина (209 мг, 0,798 ммоль) и диизопропилазодикарбоксилата (0,152 мл, 0,732 ммоль) в сухом DCM (2 мл) перемешивают в атмосфере аргона при 4°C в течение 15 мин. Затем полученную смесь добавляют к перемешиваемому раствору трет-бутилового эфира 6-гидрокси-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты (100 мг, 0,222 ммоль) и (3-феноксифенил)метанола (149 мг, 0,732 ммоль) в 2 мл сухого DCM при комнатной температуре в атмосфере аргона. После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи полученную реакционную смесь адсорбируют на силикагеле, сушат, вводят в хроматографическую колонку с силикагелем и элюируют смесью DCM/MeOH/30% NH₃ 95:5:0,5, получая 87 мг (выход: 62%) указанного в заголовке соединения.

ESI (+) MS m/z 634 (MH⁺)

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

трет-Бутиловый эфир 6-бензилокси-3-[4-(4-метилпиперавин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 542 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]-6-(3-фенилпроп-2-инилокси)-индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 566 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 6-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 625 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]-6-(2-феноксизтокси)индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 572 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 6-(1-бензилпиперидин-3-илокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 625 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 6-(1-бензилпирролидин-2-илметокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 625 (MH⁺)

Пример получения 6. трет-Бутиловый эфир 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]-6-феноксиндазол-1-карбоновой кислоты.

Схема 1, стадия Eb).

Смесь трет-бутилового эфира 6-гидрокси-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты (110 мг, 0,244 ммоль), фенилбороновой кислоты (92 мг, 0,732 ммоль), диацетата меди (45 мг, 0,244 ммоль) и 4Å молекулярные сита (200 мг) в 5 мл DCM обрабатывают ТЕА (0,339 мл, 2,44 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 дней растворитель удаляют при пониженном давлении, полученный остаток обрабатывают смесью DCM/MeOH/30% NH₃ 95:5:0,5, фильтруют, и полученный фильтрат загружают в хроматографическую колонку с силикагелем и элюируют смесью DCM/MeOH/30% NH₃ 95:5:0,5, получая 88 мг (выход: 68%) указанного в заголовке соединения.

ESI (+) MS m/z 528 (MH⁺)

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

трет-Бутиловый эфир 6-(3-фторфенокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 546 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 6-(4-бензилоксифенокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 634 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]-6-(4-феноксифенокси)индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 620 (MH⁺)

трет-Бутиловый эфир 6-(3-бензилоксифенокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты

ESI (+) MS m/z 634 (MH⁺)

Пример получения 7 трет-Бутиловый эфир 3-амино-6-гидроксииндазол-1-карбоновой кислоты (XII)

Схема 1, стадия G).

Раствор трет-бутилового эфира 3-амино-6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)индазол-1-карбоновой кислоты 672 мг (1,85 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) обрабатывают 1М ТВАФ в ТГФ (1,85 мл, 1,85 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют воду (20 мл), и полученную смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Выделенные органические слои объединяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc 6:4, получая 429 мг (выход: 93%) указанного в заголовке соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 9,93 (с, 1H), 7,60 (д, J=8,54 Гц, 1H), 7,35 (шир.с, 1H), 6,71 (дд, J=2,19, 8,54 Гц, 1H), 6,10 (шир.с, 2H), 1,58 (с, 9H)

ESI (+) MS m/z 250 (MH⁺)

Пример получения 8. трет-Бутиловый эфир 3-амино-6-(2-бензилоксиэтокси)индазол-1-карбоновой кислоты.

Схема 1, стадия Hb).

Смесь трет-бутилового эфира 3-амино-6-гидроксииндазол-1-карбоновой кислоты (249 мг, 1 ммоль),

K_2CO_3 (152 мг, 1,1 ммоль) и бензил 2-бромэтилового эфира (0,179 мл, 1,1 ммоль) в сухом ДМФ (5 мл) перемешивают при 50°C в течение 12 ч. Добавляют еще бензил 2-бромэтиловый эфир (30 мкл) и полученную смесь перемешивают при 50°C в течение дополнительно 4 ч. Полученную реакционную смесь выливают в воду (50 мл) и экстрагируют EtOAc (50 мл). Органический слой сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный сырой остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью DCM/EtOAc 7:3, получая 274 мг (выход: 72%) указанного в заголовке соединения.

1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 7,71 (д, $J=8,66$ Гц, 1H), 7,48 (шир.с, 1H), 7,38-7,27 (м, 5H), 6,91 (дд, $J=2,19, 8,66$ Гц, 1H), 6,19 (шир.с, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,25-4,20 (м, 2H), 3,85-3,80 (м, 2H), 1,58 (с, 9H)

ESI (+) MS m/z 384 (MH^+)

Пример получения 9. трет-Бутиловый эфир 6-(2-бензилоксиэтокси)-3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]индазол-1-карбоновой кислоты.

Схема 1, стадия I).

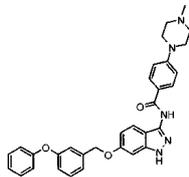
Смесь гидрохлорида 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоилхлорида, полученного из 248 мг (1,13 ммоль) 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты способом, раскрытым выше в примере получения 3, и DIPEA (0,386 мл, 2,25 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) обрабатывают по каплям при комнатной температуре в атмосфере аргона раствором трет-бутилового эфира 3-амино-6-(2-бензилокси-этокси)индазол-1-карбоновой кислоты (143 мг, 0,374 ммоль) в 10 мл сухого ТГФ. Полученную реакционную смесь нагревают вплоть до 50°C и перемешивают в течение 12 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении, полученный остаток помещают в DCM (100 мл) и промывают насыщенным раствором $NaHCO_3$ (75 мл). Органический слой выделяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха, и полученный сырой остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH 98:2, затем 90:10, получая 124 мг (выход: 57%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 10,94 (с, 1H), 8,02-7,96 (м, 2H), 7,75 (д, $J=8,90$ Гц, 1H), 7,61 (д, $J=2,19$ Гц, 1H), 7,39-7,27 (м, 5H), 7,06-7,01 (м, 2H), 7,00 (дд, $J=2,19, 8,90$ Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,31-4,25 (м, 2H), 3,88-3,83 (м, 2H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,53-2,46 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 1,66 (с, 9H)

ESI (+) MS m/z 586 (MH^+)

Пример 1. 4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(3-феноксibenзилокси)-1H-индазол-3-ил]бензамид (соединение 5).

Схема 1, стадия F)



Раствор трет-бутилового эфира 3-[4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоиламино]-6-(3-феноксibenзилокси)индазол-1-карбоновой кислоты (87 мг, 0,137 ммоль) в смеси DCM/TFA 8:2 (5 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении, и полученный остаток очищают, используя флеш-хроматографию на силикагеле, элюируя смесью DCM/MeOH/30% NH_3 90:10:1, получая 71 мг (выход: 97%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

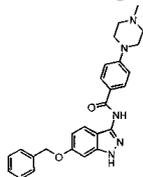
1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 12,46 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,94 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,79$ Гц, 1H), 7,30-7,43 (м, 3H), 7,25 (д, $J=7,69$ Гц, 1H), 7,07-7,17 (м, 2H), 6,97-7,04 (м, 4H), 6,95 (дд, $J=8,06, 1,83$ Гц, 1H), 6,90 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=8,88, 2,11$ Гц, 1H), 5,18 (с, 2H), 3,25-3,32 (м, 4H), 2,42-2,48 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 534 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $C_{32}H_{31}N_5O_3+H^+$ 534,2500; найдено 534,2488.

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

N-(6-Бензилокси-1H-индазол-3-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 1)

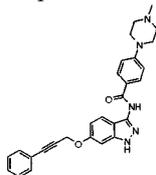


1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 12,46 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 8,00-7,94 (м, 2H), 7,62 (д, $J=9,02$ Гц, 1H), 7,53-7,32 (м, 5H), 7,05-7,00 (м, 2H), 6,93 (д, $J=1,83$ Гц, 1H), 6,78 (дд, $J=2,19, 8,90$ Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,53-2,46 (м, 4H), 2,28 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 442 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $C_{26}H_{27}N_5O_2+H^+$ 442,2238; найдено 442,2237.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(3-фенилпроп-2-инилокси)-1H-индазол-3-ил]бензамид (соед. 7)

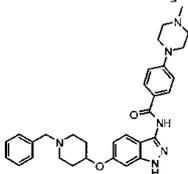


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO-d₆): 12,53 (с, 1H), 10,42 (с, 1H), 8,00-7,95 (м, 2H), 7,64 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,50-7,37 (м, 5H), 7,06-7,00 (м, 3H), 6,78 (дд, J=2,19, 9,02 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,53-2,46 (м, 4H), 2,28 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 466 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₈H₂₇N₅O₂+H⁺ 466,2237; найдено 466,2255.

N-[6-(1-Бензилпиперидин-4-илокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 6)

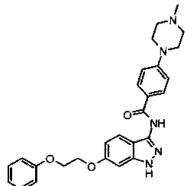


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO-d₆): 12,38 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 7,99-7,94 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,38-7,24 (м, 5H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,88 (д, J=2,07 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=2,07, 8,90 Гц, 1H), 4,52-4,44 (м, 1H), 3,53 (с, 2H), 3,34-3,32 (м, 4H), 2,78-2,65 (м, 2H), 2,53-2,46 (м, 4H), 2,37-2,23 (м, 5H), 2,05-1,94 (м, 2H), 1,77-1,64 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 525 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₁H₃₆N₆O₂+H⁺ 525,2972; найдено 525,2988.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(2-феноксипропокси)-1H-индазол-3-ил]бензамид (соед. 10)

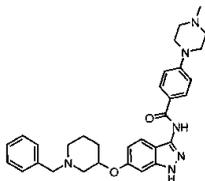


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO-d₆): 12,49 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 7,99-7,95 (м, 2H), 7,62 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,05-7,00 (м, 4H), 7,00-6,94 (м, 1H), 6,92 (д, J=2,07 Гц, 1H), 6,74 (дд, J=2,07, 8,90 Гц, 1H), 4,41-4,36 (м, 4H), 3,35-3,30 (м, 4H), 2,52-2,46 (м, 4H), 2,27 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 472 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₇N₅O₃H₂₉+H⁺ 472,2343; найдено 472,2357.

N-[6-(1-Бензилпиперидин-3-илокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 12)

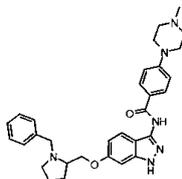


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO-d₆): 12,37 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,58 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,36-7,22 (м, 5H), 7,05-6,98 (м, 2H), 6,86 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,68 (дд, J=2,20, 8,90 Гц, 1H), 4,51-4,42 (м, 1H), 3,55 (с, 2H), 3,35-3,30 (м, 4H), 3,02-2,95 (м, 1H), 2,70-2,62 (м, 1H), 2,49-2,43 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,20-2,02 (м, 3H), 1,81-1,71 (м, 1H), 1,65-1,53 (м, 1H), 1,48-1,36 (м, 1H)

ESI (+) MS m/z 525 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₁N₆O₂H₃₆+H⁺ 525,2972; найдено 525,2975.

N-[6-(1-Бензилпиперидин-2-илметокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 13)



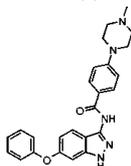
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO-d₆): 12,43 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 7,99-7,93 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,38-7,21 (м, 5H), 7,04-6,99 (м, 2H), 6,83 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=2,07, 8,90 Гц, 1H),

4,17 (д, J=13,17 Гц, 1H), 4,04 (дд, J=5,49, 9,63 Гц, 1H), 3,90 (дд, J=6,58, 9,63 Гц, 1H), 3,49 (д, J=13,17 Гц, 1H), 3,35-3,26 (м, 5H), 3,06-2,98 (м, 1H), 2,88-2,83 (м, 1H), 2,49-2,44 (м, 4H), 2,32-2,24 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,07-1,96 (м, 1H), 1,76-1,66 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 525 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₁N₆O₂H₃₆+H⁺ 525,2972; найдено 525,2969.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-(6-фенокси-1H-индазол-3-ил)бензамид (соед.2)

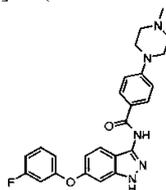


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,57 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,06-7,99 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,48-7,40 (м, 2H), 7,23-7,17 (м, 1H), 7,13-7,06 (м, 4H), 6,90 (д, J=2,07 Гц, 1H), 6,84 (дд, J=2,07, 8,90 Гц, 1H), 3,35-3,00 (м, 8H), 2,74 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 428 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₅N₅O₂H₂₅+H⁺ 428,2081; найдено 428,2092.

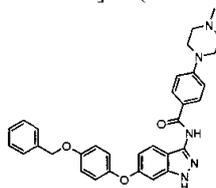
N-[6-(3-Фторфенокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 3)



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,64 (с, 1H), 10,53 (с, 1H), 8,03-7,98 (м, 2H), 7,77 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,49-7,41 (м, 1H), 7,10-6,88 (м, 6H), 6,86 (дд, J=2,07, 8,78 Гц, 1H), 3,35-3,24 (м, 4H), 2,90-2,65 (м, 4H), 2,47 (шир.с, 3H)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₅N₅O₂FH₂₄+H⁺ 446,1987; найдено 446,1981.

N-[6-(4-Бензилоксифенокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 4)

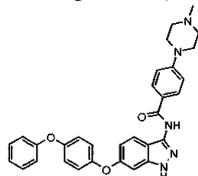


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,46 (с, 1H), 10,47 (с, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,70 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,52-7,32 (м, 5H), 7,15-7,00 (м, 6H), 6,81 (дд, J=2,19, 8,90 Гц, 1H), 6,74 (д, J=2,19 Гц, 1H), 5,13 (с, 2H), 3,35-3,30 (м, 4H), 2,70-2,55 (м, 4H), 2,38 (шир.с, 3H)

ESI (+) MS m/z 534 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₂N₅O₃H₃₁+H⁺ 534,2500; найдено 534,2498.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(4-феноксифенокси)-1H-индазол-3-ил]бензамид (соед. 8)

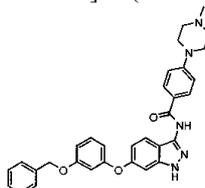


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,53 (с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,01-7,96 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,45-7,39 (м, 2H), 7,19-6,99 (м, 9H), 6,89 (д, J=2,07 Гц, 1H), 6,85 (дд, J=2,07, 8,78 Гц, 1H), 3,35-3,30 (м, 4H), 2,52-2,47 (м, 4H), 2,28 (шир.с, 3H)

ESI (+) MS m/z 520 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₁N₅O₃H₂₉+H⁺ 520,2343; найдено 520,2346.

N-[6-(3-Бензилоксифенокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 9)



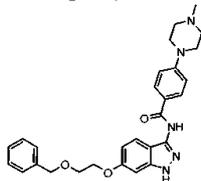
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,58 (с, 1H), 10,54 (с, 1H), 8,05-7,99 (м, 2H), 7,74 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,47-7,29 (м, 6H), 7,12-7,06 (м, 2H), 6,93 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,87-6,81 (м, 2H), 6,76-6,73 (м,

1H), 6,65 (дд, J=2,19, 8,17 Гц, 1H), 5,11 (с, 2H), 3,35-2,80 (м, 8H), 2,65 (шир.с, 3H)

ESI (+) MS m/z 534 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₂N₅O₃H₃₁+H⁺ 534,2500; найдено 534,2501.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 11)



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,44 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,03 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,32-7,42 (м, 4H), 7,23-7,32 (м, 1H), 7,00 (д, J=9,03 Гц, 2H), 6,85 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,91, 2,07 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,08-4,31 (м, 2H), 3,72-3,92 (м, 2H), 3,20-3,30 (м, 4H), 2,40-2,48 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 486 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₈N₅O₃H₃₁+H⁺ 486,2500; найдено 486,2502.

Пример получения 10. 4-(2-Бензилоксиэтокси)-2-фтор-бензонитрил.

Схема 2, стадия Jc).

Смесь 2-фтор-4-гидроксибензонитрил (4,57 г, 33,3 ммоль), K₂CO₃ (13,8 г, 99,9 ммоль) и бензил 2-бромэтилового эфира (5,79 мл, 36,6 ммоль) в сухом ДМФ (15 мл) перемешивают при 70°C в течение 6 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, выливают в 300 мл воды и экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Органические слои объединяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный сырой остаток очищают, используя флеш-хроматографию (Biotage SP1 Flash Purification System) с картриджем с силикагелем (Biotage SNAP 100 г), осуществляя градиентное элюирование от гексан/EtOAc 100:0 до 60:40 более 20 CV, получая 8,79 г (выход: 97%) указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,75-7,90 (м, 1H), 7,26-7,38 (м, 5H), 7,19 (дд, J=11,96, 2,44 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,79, 2,32 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,22-4,34 (м, 2H), 3,65-3,87 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 272 (MH⁺)

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

2-фтор-4-[2-(4-трифторметилбензилокси)этокси]бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,82 (т, J=8,33 Гц, 1H), 7,71 (д, J=8,06 Гц, 2H), 7,55 (д, J=7,88 Гц, 2H), 7,19 (дд, J=12,00, 2,29 Гц, 1H), 7,00 (дд, J=8,70, 2,29 Гц, 1H), 4,66 (с, 2H), 4,28-4,31 (м, 2H), 3,79-3,84 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 340 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₇H₁₃F₄NO₂+Na⁺ 362,0774; найдено 362,0771,

2-фтор-4-[2-(4-фторбензилокси)этокси]бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,82 (т, J=8,43 Гц, 1H), 7,31-7,40 (м, 2H), 7,13-7,23 (м, 3H), 6,99 (дд, J=8,79, 2,20 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,25-4,29 (м, 2H), 3,75-3,79 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 290 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₆H₁₃F₂NO₂+Na⁺ 312,0806; найдено 312,0812,

2-фтор-4-[2-(3-трифторметилбензилокси)этокси]бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,79-7,85 (м, 1H), 7,55-7,67 (м, 4H), 7,18 (дд, J=11,96, 2,32 Гц, 1H), 6,99 (дд, J=8,79, 2,44 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,29-4,34 (м, 2H), 3,80-3,85 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 340 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₇H₁₃F₄NO₂+H⁺ 340,0955; найдено 340,0948,

2-фтор-4-[2-(2-фторбензилокси)этокси]бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,82 (т, J=8,33 Гц, 1H), 7,44 (тд, J=7,65, 1,74 Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 1H), 7,15-7,23 (м, 3H), 6,98 (дд, J=8,79, 2,20 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,26-4,30 (м, 2H), 3,79-3,83 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 290 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₆H₁₃F₂NO₂+H⁺ 290,0987; найдено 290,0995,

2-фтор-4-[2-(4-метоксибензилокси)этокси]бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,81 (дд, J=8,61, 8,06 Гц, 1H), 7,21-7,31 (м, 2H), 7,18 (дд, J=11,90, 2,38 Гц, 1H), 6,98 (дд, J=8,79, 2,38 Гц, 1H), 6,85-6,91 (м, 2H), 4,46 (с, 2H), 4,21-4,31 (м, 2H), 3,63-3,81 (м, 5H)

ESI (+) MS m/z 302 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₇H₁₆FNO₃+Na⁺ 324,1006; найдено 324,1008,

2-фтор-4-[2-(пиридин-4-илметокси)этокси]бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 8,50-8,54 (м, 2H), 7,83 (т, J=8,33 Гц, 1H), 7,32 (д, J=5,49 Гц, 2H), 7,20 (дд, J=11,91, 2,20 Гц, 1H), 7,01 (дд, J=8,79, 2,38 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,30-4,33 (м, 2H), 3,81-3,84

(м, 2H)

ESI (+) MS m/z 273 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₅H₁₃FN₂O₂+H⁺ 273,1034; найдено 273,1031,

2-фтор-4-((E)-3-фенил-аллилокси)бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,84 (т, J=8,33 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 2H), 7,36 (т, J=7,60 Гц, 2H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,23 (дд, J=11,90, 2,38 Гц, 1H), 7,04 (дд, J=8,79, 2,38 Гц, 1H), 6,80 (д, J=15,93 Гц, 1H), 6,50 (дт, J=15,93, 6,04 Гц, 1H), 4,86 (дд, J=6,04, 1,10 Гц, 2H)ESI (+) MS m/z 254 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₆H₁₂FNO+Na 276,0795; найдено 276,0795.

Пример получения 11. 6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-иламин.

Схема 2, стадия К).

Смесь 4-(2-бензилоксиэтокси)-2-фторбензонитрила (8,79 г, 32,4 ммоль) и моногидрата гидразина (4,72 мл, 97,2 ммоль) в н-бутаноле (15 мл) перемешивают при 120°C в течение 8 ч. Полученную реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, обрабатывают 250 мл воды и перемешивают в течение 30 мин. Выпавший твердый осадок отфильтровывают, промывают водой и сушат в термостате при 50°C в высоком вакууме, получая 9,0 г указанного в заголовке соединения в виде кристаллов белого цвета (выход: 98%).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,13 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,67 Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 6,64 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,67, 2,07 Гц, 1H), 5,26 (шир.с, 2H), 4,57 (с, 2H), 4,12-4,16 (м, 2H), 3,77-3,80 (м, 2H)ESI (+) MS m/z 284 (MH⁺)

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

6-[2-(4-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,12 (с, 1H), 7,72 (д, J=8,06 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,06 Гц, 2H), 7,52 (д, J=8,79 Гц, 1H), 6,65 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=8,70, 2,11 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,14-4,19 (м, 2H), 3,81-3,85 (м, 2H)ESI (+) MS m/z 352 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₇H₁₆F₃N₃O₂+H⁺ 352,1268; найдено 352,1278,

6-[2-(4-фторбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,12 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=8,52, 5,77 Гц, 2H), 7,14-7,20 (м, 2H), 6,64 (д, J=2,01 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,70, 2,11 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,55 (с, 2H), 4,10-4,15 (м, 2H), 3,76-3,80 (м, 2H)ESI (+) MS m/z 302 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₆H₁₆FN₃O₂+H⁺ 302,1300; найдено 302,1306,

6-[2-(3-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,13 (с, 1H), 7,71 (с, 1H), 7,57-7,69 (м, 3H), 7,48-7,54 (м, 1H), 6,65 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,54 (дд, J=8,79, 2,07 Гц, 1H), 5,21 (шир.с, 2H), 4,68 (с, 2H), 4,13-4,19 (м, 2H), 3,80-3,87 (м, 2H)ESI (+) MS m/z 352 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₇H₁₆F₃N₃O₂+H⁺ 352,1268; найдено 352,1274,

6-[2-(2-фторбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,12 (с, 1H), 7,52 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,45-7,50 (м, 1H), 7,33-7,40 (м, 1H), 7,16-7,24 (м, 2H), 6,64 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,70, 2,11 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,13 (дд, J=5,40, 3,75 Гц, 2H), 3,82 (дд, J=5,31, 3,85 Гц, 2H)ESI (+) MS m/z 302 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₆H₁₆FN₃O₂+H⁺ 302,1300; найдено 302,1302,

6-[2-(4-метоксибензилокси)этокси]-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,11 (с, 1H), 7,51 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,27 (д, J=8,61 Гц, 2H), 6,91 (д, J=8,61 Гц, 2H), 6,63 (д, J=1,65 Гц, 1H), 6,53 (дд, J=8,79, 1,83 Гц, 1H), 5,19 (с, 2H), 4,48 (с, 2H), 4,09-4,13 (м, 2H), 3,68-3,78 (м, 5H)ESI (+) MS m/z 314 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₇H₁₉N₃O₃+H⁺ 314,1499; найдено 314,1502,

6-[2-(пиридин-4-илметокси)этокси]-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,13 (с, 1H), 8,51-8,55 (м, 2H), 7,52 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,35 (д, J=5,86 Гц, 2H), 6,65 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,55 (дд, J=8,61, 2,01 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,63 (с, 2H), 4,15-4,19 (м, 2H), 3,81-3,88 (м, 2H)ESI (+) MS m/z 285 (MH⁺)ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₅H₁₆N₄O₂+H⁺ 285,1346; найдено 285,1339,

6-((E)-3-фенилаллилокси)-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 11,13 (с, 1H), 7,54 (д, J=8,61 Гц, 1H), 7,49 (д, J=7,14 Гц, 2H), 7,35 (т, J=7,51 Гц, 2H), 7,24-7,30 (м, 1H), 6,77 (д, J=15,93 Гц, 1H), 6,70 (с, 1H), 6,57-6,60 (м, 1H), 6,53

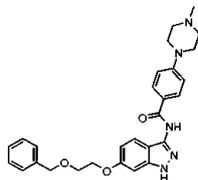
(дт, J=15, 93, 5,68 Гц, 1H), 5,20 (с, 2H), 4,73 (д, J=5,31 Гц, 2H)

ESI (+) MS m/z 266 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₆H₁₅N₃O+H⁺ 266,1288; найдено 266,1286.

Пример 2. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4- (4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 11).

Схема 2, стадия L).



Перемешиваемую суспензию гидрохлорида 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензоилхлорида, полученную из 4,55 г (20,7 ммоль) 4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты способом, раскрытым выше в примере получения 3, в сухом пиридине (50 мл) обрабатывают по каплям при 0°C в атмосфере аргона раствором 6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-иламина (5,31 г, 18,8 ммоль) в 80 мл сухого пиридина. Полученную реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи, затем концентрируют до 30 мл в ротаторном испарителе, выливают в 500 мл насыщенного раствора NaHCO₃ и экстрагируют 300+100 мл DCM. Полученные органические слои объединяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный сырой остаток обрабатывают 200 мл EtOAc и перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры твердое вещество отфильтровывают, промывают EtOAc и сушат в термостате при 50°C в высоком вакууме, получая 5,23 г (выход: 57%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

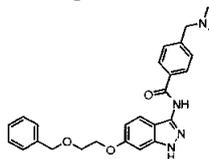
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,44 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,03 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,33-7,41 (м, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,00 (д, J=9,15 Гц, 2H), 6,85 (д, J=2,08 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,91, 2,20 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,15-4,25 (м, 2H), 3,70-3,88 (м, 2H), 3,25-3,35 (м, 4H), 2,42-2,48 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 486 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₈N₅O₃H₃₁+H⁺ 486,2500; найдено 486,2501.

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-диметиламинометилбензамид (соед. 21)

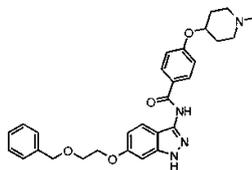


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,51 (с, 1H), 10,65 (с, 1H), 8,02 (д, J=8,30 Гц, 2H), 7,61 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,43 (д, J=8,42 Гц, 2H), 7,33-7,38 (м, 4H), 7,26-7,32 (м, 1H), 6,87 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,73 (дд, J=8,91, 2,08 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,19-4,23 (м, 2H), 3,79-3,84 (м, 2H), 3,47 (с, 2H), 2,17 (с, 6H)

ESI (+) MS m/z 445 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₆N₄O₃H₂₈+H⁺ 445,2234; найдено 445,2224.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(1-метилпиперидин-4-илокси)бензамид (соед. 22)

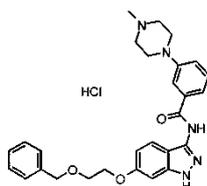


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,48 (с, 1H), 10,52 (с, 1H), 7,99-8,04 (м, 2H), 7,59 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,33-7,40 (м, 4H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,04-7,09 (м, 2H), 6,86 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,72 (дд, J=8,91, 2,20 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,44-4,54 (м, 1H), 4,17-4,23 (м, 2H), 3,79-3,86 (м, 2H), 2,57-2,67 (м, 2H), 2,14-2,25 (м, 5H), 1,91-2,02 (м, 2H), 1,59-1,75 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 501 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₉N₄O₄H₃₂+H⁺ 501,2497; найдено 501,2482.

Гидрохлорид N-[6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (соед. 29)

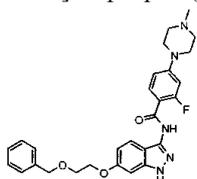


$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,56 (шир.с, 1H), 10,69 (с, 1H), 10,17 (шир.с, 1H), 7,66 (шир.с, 1H), 7,61 (д, $J=8,79$ Гц, 1H), 7,55 (д, $J=7,69$ Гц, 1H), 7,41 (дд, $J=8,43, 7,69$ Гц, 1H), 7,32-7,39 (м, 4H), 7,27-7,31 (м, 1H), 7,24 (дд, $J=8,43, 1,83$ Гц, 1H), 6,88 (д, $J=1,83$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=8,79$ Гц, 2,01 Гц, 1H), 4,8 (с, 2H), 4,16-4,24 (м, 2H), 3,91-4,02 (м, 2H), 3,78-3,84 (м, 2H), 3,50-3,56 (м, 2H), 3,01-3,23 (м, 4H), 2,85 (д, $J=4,21$ Гц, 3H)

ESI (+) MS m/z 486 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}^+$ 486,2500; найдено 486,2514.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 38)

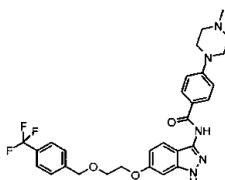


$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,45 (с, 1H), 10,06 (д, $J=3,66$ Гц, 1H), 7,61-7,69 (м, 2H), 7,34-7,39 (м, 4H), 7,27-7,31 (м, 1H), 6,78-6,86 (м, 3H), 6,72 (дд, $J=8,88, 2,11$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,18-4,21 (м, 2H), 3,79-3,84 (м, 2H), 3,29-3,33 (м, 4H), 2,40-2,45 (м, 4H), 2,22 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 504 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3+\text{H}^+$ 504,2406; найдено 504,2383.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(4-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид (соед. 33)

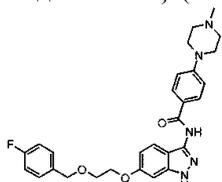


$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,45 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=8,06$ Гц, 2H), 7,57-7,61 (м, 3H), 7,00 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=1,83$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,88, 2,11$ Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,20-4,25 (м, 2H), 3,82-3,89 (м, 2H), 3,27-3,35 (м, 4H), 2,40-2,47 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 554 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_3+\text{H}^+$ 554,2374; найдено 554,2389.

N-{6-[2-(4-Фторбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 32)

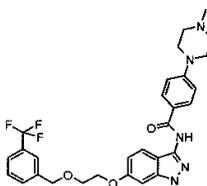


$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,44 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,79$ Гц, 1H), 7,37-7,44 (м, 2H), 7,15-7,21 (м, 2H), 7,00 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=2,01$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,88, 2,11$ Гц, 1H), 4,56 (с, 2H), 4,18-4,22 (м, 2H), 3,79-3,82 (м, 2H), 3,27-3,37 (м, 4H), 2,43-2,47 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 504 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{FN}_5\text{O}_3+\text{H}^+$ 504,2406; найдено 504,2414.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(3-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид (соед.34)



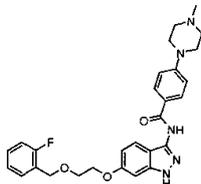
$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,45 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,95 (д, $J=9,03$ Гц, 2H), 7,72 (с, 1H), 7,63-7,70 (м, 2H), 7,56-7,63 (м, 2H), 7,00 (д, $J=9,15$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=2,08$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,91,$

2,07 Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,20-4,24 (м, 2H), 3,83-3,89 (м, 2H), 3,24-3,40 (м, 4H), 2,42-2,48 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 554 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₉H₃₀F₃N₅O₃+H⁺ 554,2374; найдено 554,2371.

N-{6-[2-(2-Фторбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 30)

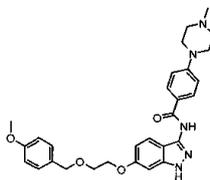


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,44 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,97 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,79 Гц, 1H), 7,46-7,51 (м, 1H), 7,35-7,40 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 2H), 7,00 (д, J=9,16 Гц, 2H), 6,85 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,88, 2,11 Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,18-4,21 (м, 2H), 3,82-3,87 (м, 2H), 3,22-3,31 (м, 4H), 2,40-2,48 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 504 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₈H₃₀FN₅O₃+H⁺ 504,2406; найдено 504,2409.

N-{6-[2-(4-Метоксибензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 40)

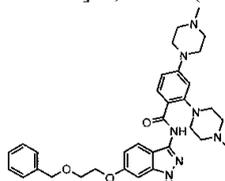


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,44 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 7,95 (д, J=8,97 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,97 Гц, 1H), 7,28 (д, J=8,61 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,97 Гц, 2H), 6,85-6,93 (м, 2H), 6,84 (д, J=2,01 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,88, 2,11 Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 4,12-4,24 (м, 2H), 3,76-3,80 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,27-3,34 (м, 4H), 2,42-2,47 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 516 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₉H₃₃N₅O₄+H⁺ 516,2606; найдено 516,2617.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-2,4-бис-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (соед. 43)

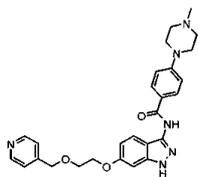


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,65 (с, 1H), 12,41 (с, 1H), 8,01-8,05 (м, 1H), 7,96-8,00 (м, 1H), 7,34-7,39 (м, 4H), 7,26-7,32 (м, 1H), 6,84-6,89 (м, 2H), 6,81-6,83 (м, 1H), 6,68-6,73 (м, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,17-4,21 (м, 2H), 3,79-3,83 (м, 2H), 3,27-3,32 (м, 4H), 3,01-3,06 (м, 4H), 2,56-2,71 (м, 4H), 2,41-2,48 (м, 4H), 2,25 (с, 3H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 584 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₃H₄₁N₇O₃+H⁺ 584,3344; найдено 584,3340.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(пиридин-4-илметокси)этокси]-1H-индазол-3-ил}бензамид (соед. 35)

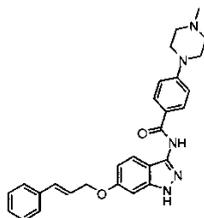


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,45 (с, 1H), 10,38 (с, 1H), 8,53 (д, J=4,58 Гц, 2H), 7,95 (д, J=8,06 Гц, 2H), 7,60 (д, J=8,97 Гц, 1H), 7,35 (д, J=4,58 Гц, 2H), 7,00 (д, J=8,24 Гц, 2H), 6,87 (с, 1H), 6,72 (д, J=8,97 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 4,21-4,25 (м, 2H), 3,85-3,88 (м, 2H), 3,27-3,37 (м, 4H), 2,43-2,48 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 487 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₇H₃₀N₆O₃+H⁺ 487,2452; найдено 487,2450.

4-(4-Метилпиперазин-1-ил)-N-[6-((E)-3-фенилаллилокси)-1H-индазол-3-ил]бензамид (соед. 39)



^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO- d_6): 12,45 (с, 1H), 10,39 (с, 1H), 7,95 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 7,61 (д, $J=8,97$ Гц, 1H), 7,48-7,52 (м, 2H), 7,36 (т, $J=7,69$ Гц, 2H), 7,26-7,31 (м, 1H), 7,00 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 6,91 (д, $J=1,83$ Гц, 1H), 6,81 (д, $J=16,12$ Гц, 1H), 6,75 (дд, $J=8,97, 2,20$ Гц, 1H), 6,56 (дт, $J=15,98, 5,75$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=5,13$ Гц, 2H), 3,28-3,32 (м, 4H), 2,43-2,47 (м, 4H), 2,23 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 468 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2+\text{H}^+$ 468,2394; найдено 468,2394.

Пример получения 12. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-бромбензамид.

Схема 2, стадия М).

К перемешиваемому раствору 6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-иламина (3,0 г, 10,6 ммоль) в 30 мл сухого пиридина при 0°C в атмосфере аргона добавляют порциями 4-бромбензоилхлорид (2,32 г, 10,6 ммоль). Полученную реакционную смесь оставляют нагреваться до комнатной температуры при перемешивании в течение ночи, затем выпаривают досуха. Полученный остаток обрабатывают 50 мл MeOH и 25 мл 2 н. NaOH и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Полученную смесь концентрируют до приблизительно 10 мл в роторном испарителе, разбавляют 200 мл воды, перемешивают в течение 15 мин при комнатной температуре, и находясь в суспензии твердое вещество отфильтровывают и промывают водой. После сушки в вакууме сырое твердое вещество очищают с помощью флеш-хроматографии (Biotage SP1 Flash Purification system), используя картридж с силикагелем (Biotage SNAP 100 г), используя DCM в качестве элюента А и смесь DCM/MeOH 9:1 в качестве элюента В. Осуществляют градиентное элюирование от А/В 100:0 до 70:30 более 25 CV, получая твердое вещество розового цвета, которое тщательно растирают с EtOAc (50 мл), фильтруют, промывают EtOAc и сушат, получая 3,01 г (выход: 61%) указанного в заголовке соединения в виде беловатого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO- d_6): 12,54 (с, 1H), 10,81 (с, 1H), 7,99 (д, $J=8,54$ Гц, 2H), 7,75 (д, $J=8,67$ Гц, 2H), 7,62 (д, $J=8,91$ Гц, 1H), 7,21-7,42 (м, 5H), 6,87 (д, $J=1,95$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=8,97, 2,14$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,11-4,29 (м, 2H), 3,71-3,98 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 467 (MH^+)

Пример получения 13. 2-(4-Трифторметилбензилокси)этанол.

В атмосфере аргона при комнатной температуре гидрид натрия (60% дисперсию в минеральном масле, 1,92 г, 48 ммоль) перемешивают с н-гексаном (приблизительно 10 мл). Раствор гексан/минеральное масло сливают и удаляют, а оставшийся гидрид натрия обрабатывают 20 мл сухого ТГФ. Затем этиленгликоль (17,8 мл, 320 ммоль) медленно добавляют по каплям при комнатной температуре (осторожно: выделяется водород) и полученную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 ч. После нагревания до температуры кипения с обратным холодильником (80°C, масляная баня) добавляют раствор 1-бромметил-4-трифторметилбензола (7,6 г, 32 ммоль) в 20 мл сухого ТГФ, и полученную реакционную смесь перемешивают при кипении с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляют 100 мл насыщенного раствора аммонийхлорида. Органический слой выделяют, промывают 50 мл воды, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный сырой остаток очищают, используя флеш-хроматографию (система Biotage SP1 Flash Purification System), используя картридж с силикагелем (Varian SF40-120 г) используя н-гексан в качестве элюента А и EtOAc в качестве элюента В. Осуществляют градиентное элюирование от А/В 75:25 до 70:30 более 2 CV, затем от 70:30 до 0:100 более 2 CV, затем 100% В, получая 5,9 г (выход: 84%) указанного в заголовке соединения в виде масла желтого цвета (выход: 93%).

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO- d_6): 7,71 (д, $J=8,06$ Гц, 2H), 7,56 (д, $J=7,88$ Гц, 2H), 4,66 (т, $J=5,49$ Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,56 (кв., $J=5,31$ Гц, 2H), 3,48-3,51 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 221 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{F}_3\text{O}_2+\text{Na}^+$ 243,0603; найдено 243,0594.

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

2-(4-фторбензилокси)этанол

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO- d_6): 7,37 (дд, $J=8,43, 5,86$ Гц, 2H), 7,16 (т, $J=8,88$ Гц, 2H), 4,62 (т, $J=5,49$ Гц, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,53 (кв., $J=5,19$ Гц, 2H), 3,41-3,47 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 171 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{FO}_2+\text{Na}^+$ 193,0635; найдено 193,0635,

2-(3-трифторметилбензилокси)этанол

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч/млн, DMSO- d_6): 7,55-7,72 (м, 4H), 4,66 (т, $J=5,49$ Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,53-3,59 (м, 2H), 3,47-3,52 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 221 (MH⁺)

2-(2-фторбензилокси)этанол

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,47 (тд, J=7,51, 1,65 Гц, 1H), 7,36 (тдд, J=7,76, 7,76, 5,63, 1,74 Гц, 1H), 7,14-7,21 (м, 2H), 4,63 (т, J=5,49 Гц, 1H), 4,54 (с, 2H), 3,51-3,55 (м, 2H), 3,46-3,50 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 171 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₉H₁₁FO₂+Na⁺ 193,0635; найдено 193,0635,

2-(4-метоксибензилокси)этанол

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,25 (д, J=8,79 Гц, 2H), 6,90 (д, J=8,61 Гц, 2H), 4,58 (т, J=5,59 Гц, 1H), 4,40 (с, 2H) 3,74 (с, 3H), 3,51 (кв., J=5,31 Гц, 2H), 3,39-3,43 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 183 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₀H₁₄O₃+Na⁺ 205,0835; найдено 205,0835,

2-(пиридин-4-илметокси)этанол

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 8,51-8,54 (м, 2H), 7,32-7,36 (м, 2H), 4,68 (т, J=5,49 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 3,57 (кв., J=5,25 Гц, 2H), 3,46-3,52 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 154 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₈H₁₁NO₂+H⁺ 154,0863; найдено 154,0857.

Пример получения 14. 2-(4-Трифторметилбензилокси)этиловый эфир метансульфоновой кислоты.

К раствору 2-(4-трифторметилбензилокси)этанола (1,0 г, 4,5 ммоль) в сухом DCM (20 мл) и DIPEA (2,36 мл, 13,5 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона добавляют метансульфонилхлорид (421 мкл, 5,4 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 10 мин, затем баню со льдом удаляют и перемешивание продолжают в течение 2 ч при комнатной температуре. Полученную смесь затем разбавляют 70 мл DCM и промывают 50 мл насыщенного раствора NaHCO₃, 100 мл воды, 100 мл 2 н. HCl и 100 мл воды, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха, получая 1,35 г (выход: количественный) 2-(4-трифторметилбензилокси)этилового эфира метансульфоновой кислоты в виде масла коричневого цвета, которое используют, как оно есть на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,73 (д, J=8,06 Гц, 2H), 7,57 (д, J=7,88 Гц, 2H), 4,64 (с, 2H), 4,35-4,42 (м, 2H), 3,71-3,78 (м, 2H), 3,18 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 299 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₁H₁₃F₃O₄S+Na⁺ 321,0379; найдено 321,0380.

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

2-(4-фторбензилокси)этиловый эфир метансульфоновой кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,30-7,44 (м, 2H), 7,12-7,23 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,29-4,38 (м, 2H), 3,63-3,75 (м, 2H), 3,17 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 249 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₁H₁₃F₃O₄S+Na⁺ 271,0411; найдено 271,0412,

2-(3-трифторметилбензилокси)этиловый эфир метансульфоновой кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,55-7,72 (м, 4H), 4,64 (с, 2H), 4,34-4,42 (м, 2H), 3,71-3,78 (м, 2H), 3,18 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 299 (MH⁺)

2-(2-фторбензилокси)этиловый эфир метансульфоновой кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,44-7,48 (м, 1H), 7,34-7,41 (м, 1H), 7,16-7,25 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 4,34-4,36 (м, 2H), 3,71-3,75 (м, 2H), 3,16 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 249 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₁H₁₃F₃O₄S+Na⁺ 271,0411; найдено 271,0411,

2-(4-метоксибензилокси)этиловый эфир метансульфоновой кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 7,26 (д, J=8,79 Гц, 2H), 6,76-7,00 (м, 2H), 4,45 (с, 2H), 4,28-4,35 (м, 2H), 3,74 (с, 3H), 3,60-3,68 (м, 2H), 3,16 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 261 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₁₁H₁₆O₅S+Na⁺ 283,0610; найдено 283,0614,

2-(пиридин-4-илметокси)этиловый эфир метансульфоновой кислоты

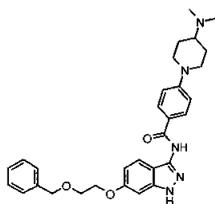
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 8,51-8,57 (м, 2H), 7,34 (д, J=5,86 Гц, 2H), 4,60 (с, 2H), 4,36-4,41 (м, 2H), 3,72-3,78 (м, 2H), 3,19 (с, 3H)

ESI (+) MS m/z 232 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₉H₁₃NO₄S+H⁺ 232,0638; найдено 232,0636.

Пример 3. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)бензамид (соед. 15).

Схема 2, стадия N).



Раствор N-[6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-бромбензида (1,3 г, 2,79 ммоль) и 4-диметиламинопиперидина (1,18 мл, 8,37 ммоль) в сухом ТГФ (20 мл) дегазируют, используя три цикла вакуум-атмосфера аргона, и обрабатывают при комнатной температуре в атмосфере аргона $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (50 мг), 2-дициклогексилфосфино-2'-(N,N-диметиламино)бифенилом (50 мг) и 1M LiHMDS в ТГФ (22,3 мл, 22,3 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревают до кипения с обратным холодильником и перемешивают в течение 15 мин, затем охлаждают до комнатной температуры, выливают в 200 мл воды и экстрагируют 200 мл EtOAc. Органический слой выделяют, сушат над сульфатом натрия и выпаривают досуха. Полученный сырой остаток очищают с помощью флеш-хроматографии (система Biotage SP1 Flash Purification), используя картридж с силикагелем (Varian SF40-120 г), используя DCM в качестве элюента А и DCM/7 н NH_3 в MeOH 10:1 в качестве элюента В. Осуществляют градиентное элюирование от А/В 100:0 до 0:100 более 10 CV с последующим изократическим элюированием элюентом В (5 CV), получая твердое вещество желтого цвета, которое тщательно растирают с EtOAc (15 мл), отфильтровывают, промывают EtOAc и сушат, получая 1,04 г (выход: 73%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

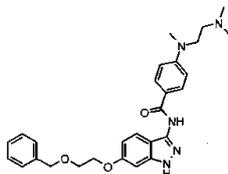
^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,44 (с, 1H), 10,35 (с, 1H), 7,85-8,01 (м, 2H), 7,59 (д, $J=8,91$ Гц, 1H), 7,33-7,40 (м, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 6,93-7,06 (м, 2H), 6,85 (д, $J=2,07$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=8,91, 2,08$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,14-4,26 (м, 2H), 3,86-3,98 (м, 2H), 3,73-3,85 (м, 2H), 2,74-2,90 (м, 2H), 2,23-2,35 (м, 1H), 2,19 (с, 6H), 1,77-1,87 (м, 2H), 1,35-1,50 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 514 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{30}\text{N}_5\text{O}_3\text{H}_{35}+\text{H}^+$ 514,2813; найдено 514,2817.

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[(2-диметиламиноэтил)метиламино]бензамид (соед. 16)

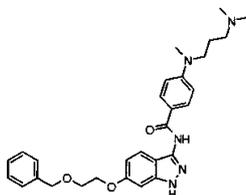


^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,41 (с, 1H), 10,27 (с, 1H), 7,89-7,96 (м, 2H), 7,59 (д, $J=8,91$ Гц, 1H), 7,33-7,38 (м, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 6,85 (д, $J=2,07$ Гц, 1H), 6,68-6,76 (м, 3H), 4,58 (с, 2H), 4,17-4,22 (м, 2H), 3,78-3,85 (м, 2H), 3,50 (т, $J=7,08$ Гц, 2H), 2,99 (с, 3H), 2,40 (т, $J=7,02$ Гц, 2H), 2,19 (с, 6H)

ESI (+) MS m/z 488 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{H}_{33}+\text{H}^+$ 488,2656; найдено 488,2654.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[(3-диметиламинопропил)метиламино]бензамид (соед. 17)

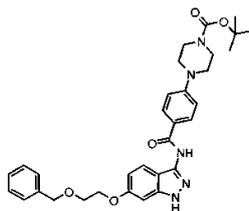


^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d_6): 12,41 (с, 1H), 10,26 (с, 1H), 7,90-7,95 (м, 2H), 7,59 (д, $J=8,91$ Гц, 1H), 7,34-7,40 (м, 4H), 7,27-7,32 (м, 1H), 6,85 (д, $J=2,07$ Гц, 1H), 6,12-6,17 (м, 2H), 6,70 (дд, $J=8,91, 2,20$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,17-4,23 (м, 2H), 3,79-3,83 (м, 2H), 3,43 (т, $J=7,14$ Гц, 2H), 2,98 (с, 3H), 2,23 (т, $J=6,84$ Гц, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,61-1,71 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 502 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{29}\text{N}_5\text{O}_3\text{H}_{35}+\text{H}^+$ 502,2813; найдено 502,2794.

трет-Бутиловый эфир 4-{4-[6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-илкарбамоил]фенил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (соед. 18)

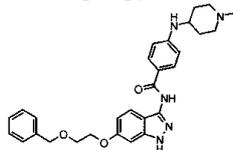


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,45 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 7,95-7,99 (м, 2H), 7,59 (д, J=9,03 Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 4H), 7,26-7,33 (м, 1H), 6,98-7,05 (д, J=9,15 Гц, 2H), 6,85 (д, J=2,20 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,91, 2,07 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,16-4,23 (м, 2H), 3,79-3,86 (м, 2H), 3,44-3,51 (м, 4H), 3,27-3,32 (м, 4H), 1,43 (с, 9H)

ESI (+) MS m/z 572 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₂N₅O₅H₃₇+H⁺ 572,2868; найдено 572,2862.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-иламино)бензамид (соед. 19)

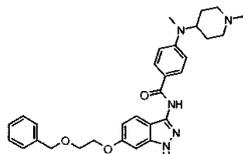


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,40 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,91 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 4H), 7,25-7,30 (м, 1H), 6,84 (д, J=2,07 Гц, 1H), 6,69 (дд, J=8,91, 2,20 Гц, 1H), 6,62 (д, J=8,91 Гц, 2H), 6,15 (д, J=7,81 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,17-4,23 (м, 2H), 3,78-3,84 (м, 2H), 2,70-2,78 (м, 2H), 2,17 (с, 3H), 1,96-2,09 (м, 2H), 1,83-1,94 (м, 2H), 1,33-1,51 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 500 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₉N₅O₃H₃₃+H⁺ 500,2656; найдено 500,2648.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино]бензамид (соед. 23)

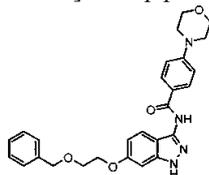


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,42 (с, 1H), 10,28 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,91 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 4H), 7,25-7,34 (м, 1H), 6,80-6,87 (м, 3H), 6,70 (дд, J=8,91, 2,07 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,17-4,23 (м, 2H), 3,79-3,85 (м, 2H), 3,66-3,79 (м, 1H), 2,82-2,88 (м, 2H), 2,82 (с, 3H), 2,19 (с, 3H), 2,00-2,11 (м, 2H), 1,71-1,85 (м, 2H), 1,55-1,64 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 514 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₀N₅O₃H₃₅+H⁺ 514,2813; найдено 514,2792.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-морфолин-4-илбензамид (соед. 24)

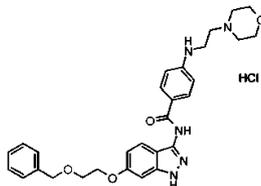


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,45 (с, 1H), 10,40 (с, 1H), 7,97 (д, J=9,03 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,34-7,39 (м, 4H), 7,25-7,33 (м, 1H), 7,02 (д, J=9,03 Гц, 2H), 6,85 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=8,91, 2,20 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,16-4,23 (м, 2H), 3,78-3,84 (м, 2H), 3,71-3,77 (м, 4H), 3,24-3,28 (м, 4H)

ESI (+) MS m/z 473 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₇N₄O₄H₂₈+H⁺ 473,2184; найдено 473,2169.

Гидрохлорид N-[6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(2-морфолин-4-илэтиламино)бензамид (соед. 25)



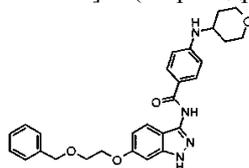
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,44 (шир.с, 1H), 10,66 (шир.с, 1H), 10,30 (с, 1H), 7,91 (д, J=8,79 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,33-7,39 (м, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 6,85 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,67-

6,75 (м, 3H), 4,58 (с, 2H), 4,16-4,23 (м, 2H), 3,90-4,04 (м, 2H), 3,70-3,87 (м, 4H), 3,54-3,62 (м, 2H), 3,44-3,54 (м, 2H), 3,24-3,33 (м, 2H), 3,03-3,23 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 516 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₉N₅O₄H₃₃+H⁺ 516,2606; найдено 516,2584.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензамид (соед. 26)

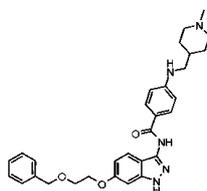


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,40 (с, 1H), 10,20 (с, 1H), 7,84 (д, J=8,67 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,34-7,38 (м, 4H), 7,26-7,31 (м, 1H), 6,84 (д, J=1,71 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,91, 1,83 Гц, 1H), 6,65 (д, J=8, 67 Гц, 2H), 6,22 (д, J=7,81 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,16-4,22 (м, 2H), 3,84-3,92 (м, 2H), 3,79-3,84 (м, 2H), 3,50-3,63 (м, 1H), 3,40-3,48 (м, 2H), 1,85-1,94 (м, 2H), 1,32-1,47 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 487 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₈N₄O₄H₃₀+H⁺ 487,2340; найдено 487,2340.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-илметил)амино]бензамид (соед. 21)

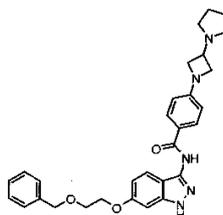


¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,39 (с, 1H), 10,18 (с, 1H), 7,83 (д, J=8,67 Гц, 2H), 7,58 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,33-7,40 (м, 4H), 7,25-7,30 (м, 1H), 6,84 (д, J=1,83 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,91, 2,07 Гц, 1H), 6,61 (д, J=8,79 Гц, 2H), 6,33 (т, J=5,68 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,17-4,23 (м, 2H), 3,78-3,85 (м, 2H), 2,97 (т, J=6,16 Гц, 2H), 2,72-2,80 (м, 2H), 2,14 (с, 3H), 1,76-1,86 (м, 2H), 1,67-1,76 (м, 2H), 1,42-1,59 (м, 1H), 1,14-1,30 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 514 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₀N₅O₃H₃₅+H⁺ 514,2813; найдено 514,2797.

N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(3-пирролидин-1-илазетидин-1-ил)бензамид (соед. 28)



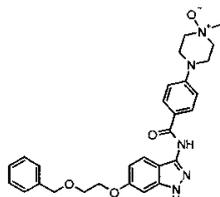
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,42 (с, 1H), 10,30 (с, 1H), 7,93 (д, J=8,67 Гц, 2H), 7,59 (д, J=8,91 Гц, 1H), 7,32-7,40 (м, 4H), 7,26-7,30 (м, 1H), 6,85 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,70 (дд, J=8,91, 2,07 Гц, 1H), 6,45 (д, J=8,79 Гц, 2H), 4,58 (с, 2H), 4,10-4,27 (м, 2H), 4,00 (т, J=7,38 Гц, 2H), 3,80-3,87 (м, 2H), 3,75 (дд, J=7,87, 4,94 Гц, 2H), 3,41-3,49 (м, 1H), 2,45-2,49 (м, 4H), 1,66-1,82 (м, 4H)

ESI (+) MS m/z 512 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₃₀N₅O₃H₃₃+H⁺ 512,2656; найдено 512,2650.

Пример 4. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-4-оксипиперазин-1-ил)бензамид (соед. 14).

Превращение 7



Раствор N-[6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (300 мг, 0,62 ммоль) в DCM (5 мл) и MeOH (5 мл) обрабатывают при комнатной температуре 3-хлорпербензойной кислотой (107 мг, 0,62 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре выпавший твердый осадок отфильтровывают, промывают несколькими мл DCM/MeOH 1:1 и MeOH и сушат вакууме, получая 125 мг указанного в заголовке соединения (выход: 40%) в виде твер-

дого вещества белого цвета.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 12,47 (с, 1H), 10,43 (с, 1H), 7,95-8,02 (м, 2H), 7,60 (д, $J=9,08$ Гц, 1H), 7,25-7,40 (м, 5H), 7,03-7,12 (м, 2H), 6,86 (д, $J=2,05$ Гц, 1H), 6,71 (дд, $J=9,08, 2,05$ Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,16-4,24 (м, 2H), 3,79-3,86 (м, 2H), 3,67-3,77 (м, 2H), 3,43-3,63 (м, 4H), 3,12 (с, 3H), 3,96-3,07 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 502 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{H}_{31}+\text{H}^+$ 502,2449; найдено 502,2443.

Указанное в заголовке соединение (120 мг) затем суспендируют в 10 мл этанола, обрабатывают 2 н. HCl (0,5 мл) и перемешивают, получая прозрачный раствор. В результате выпаривания растворителя, тщательного растирания с диэтиловым эфиром и сушки в вакууме получают 127 мг гидрохлоридной соли указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

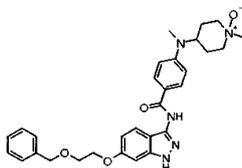
^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 12,55 (с, 1H), 12,51 (шир.с, 1H), 10,48 (с, 1H), 8,02 (д, $J=8,79$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,91$ Гц, 1H), 7,33-7,41 (м, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 7,13 (д, $J=8,91$ Гц, 2H), 6,86 (д, $J=1,59$ Гц, 1H), 6,72 (дд, $J=8,85, 1,89$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,14-4,26 (м, 2H), 3,94-4,03 (м, 2H), 3,74-3,89 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 3,40-3,50 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 502 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{28}\text{N}_5\text{O}_4\text{H}_{31}+\text{H}^+$ 502,2449; найдено 502,2438.

Используя аналогичный способ, получают следующие соединения:

N-[6-(2-Бензилоксиитоки)-1H-индазол-3-ил]-4-[метил(1-метил-1-оксипиперидин-4-ил)амино]бензамид (соед. 41)

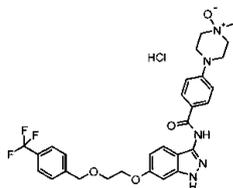


^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 12,49 (с, 1H), 10,32 (с, 1H), 7,95 (д, $J=9,03$ Гц, 2H), 7,59 (д, $J=8,91$ Гц, 1H), 7,33-7,41 (м, 4H), 7,24-7,33 (м, 1H), 6,87 (д, $J=9, 15$ Гц, 2H), 6,85 (д, $J=2,20$ Гц, 1H), 6,70 (дд, $J=8,97, 2,14$ Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,15-4,24 (м, 2H), 3,93-4,06 (м, 1H), 3,77-3,85 (м, 2H), 3,45-3,56 (м, 2H), 3,07 (с, 3H), 3,03 (шир. с, 1H), 2,86 (с, 3H), 2,43-2,55 (м, 3H), 1,48 (м, $J=12,08$ Гц, 2H)

ESI (+) MS m/z 530 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{30}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}^+$ 530,2762; найдено 530,2769.

Гидрохлорид 4-(4-метил-4-оксипиперазин-1-ил)-N-[6-[2-(4-трифторметилбензилокси)этокси]-1H-индазол-3-ил]бензамида (соед. 42)



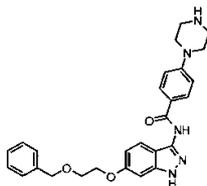
^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO- d_6): 12,55 (с, 1H), 12,50 (шир. с, 1H), 10,49 (с, 1H), 8,03 (д, $J=8,97$ Гц, 2H), 7,72 (д, $J=8,06$ Гц, 2H), 7,57-7,61 (м, 3H), 7,10-7,15 (м, 2H), 6,87 (д, $J=1,83$ Гц, 1H), 6,73 (дд, $J=8,88, 2,11$ Гц, 1H), 4,70 (с, 2H), 4,21-4,25 (м, 2H), 3,99 (д, $J=14,29$ Гц, 2H), 3,75-3,89 (м, 6H), 3,59 (с, 3H), 3,40-3,48 (м, 2H)

ESI (+) MS m/z 570 (MH^+)

ESI (+) HRMS рассчитано для $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_5\text{O}_4+\text{H}^+$ 570,2323; найдено 570,2330.

Пример 5. N-[6-(2-Бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-ил]-4-пиперазин-1-илбензамид (соед. 20).

Превращение 8



Раствор трет-бутилового эфира 4-{4-[6-(2-бензилоксиэтокси)-1H-индазол-3-илкарбамоил]фенил}пиперазин-1-карбоновой кислоты (180 мг, 0,31 ммоль) в 1,4-диоксане (10 мл) и MeOH (5 мл) обрабатывают 4M хлористо-водородной кислотой в 1,4-диоксане (6 мл, 24 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при комнатной температуре полученную реакционную смесь выпаривают досуха, разбавляют водой (50 мл) и pH доводят до щелочных значений, добавляя насыщенный раствор NaHCO_3 . Выпавший твердый осадок отфильтровывают, промывают водой, сушат и очищают с помощью флеш-хроматографии (Biotage SP1 Flash Purification system), используя картридж с силикагелем (Biotage SNAP

25 г), используя DCM в качестве элюента А и DCM/7н. NH₃ в MeOH 10:1 в качестве элюента В. Осуществляют градиентное элюирование от А/В 100:0 до 0:100 более 15 CV с последующим изократическим элюированием элюентом В (5 CV), получая твердое вещество желтого цвета, которое тщательно растирают с диэтиловым эфиром (15 мл), получая 111 мг (выход: 75%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ч./млн, DMSO-d₆): 12,44 (с, 1H), 10,36 (с, 1H), 7,95 (д, J=9,03 Гц, 2H), 7,59 (д, J=9,03 Гц, 1H), 7,33-7,40 (м, 4H), 7,25-7,32 (м, 1H), 6,98 (д, J=9, 15 Гц, 2H), 6,85 (д, J=1,95 Гц, 1H), 6,71 (дд, J=2,07, 8,91 Гц, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,15-4,25 (м, 2H), 3,77-3,86 (м, 2H), 3,17-3,23 (м, 4H), 2,78-2,86 (м, 4H)

ESI (+) MS m/z 472 (MH⁺)

ESI (+) HRMS рассчитано для C₂₇N₅O₃H₂₉+H⁺ 472,2343; найдено 472,2327.

Фармакология

Использованные в описании короткие формы и сокращения имеют следующие значения:

DMSO (DMCO) - диметилсульфоксид

г - грамм

IC₅₀ (ИК₅₀) - концентрация, ингибирующая на 50%

мг - миллиграмм

мкг - микрограмм

мкл - микролитр

мл - миллилитр

мМ - миллимолярный

микроМ - микромолярный

нМ - наномолярный

Анализы.

Соединения настоящего изобретения тестируют в раскрытых далее биохимических анализах.

Получение цитоплазмических доменов FLT3 и KIT киназ цитоплазмический домен для использования в биохимическом анализе.

Клонирование, экспрессия и очистка.

FLT3 цитоплазмический домен (aa 564-993 конец полной длины последовательности в 993 аминокислоты, регистрационный номер P36888 базы данных UniProtKB/Swiss-Prot.) амплифицируют, используя ПЦР, исходя из кДНК библиотеки яичек и затем клонируют в вектор pVL для экспрессирования клетки насекомых за счет бакуловиральной системы. Цитоплазмический домен GST-FLT3 был экспрессирован в Sf21 клетки, инфицированные в течение 72 ч при 27°C. Рекомбинантный белок очищают за счет сродства на GSH-сефарозе и элюируют глутатионом. Дальнейшую стадию очистки осуществляют на гепарин сефарозе. Конечный выход составляет 0,5 мг/биллион клеток и степень чистоты белка составляет >90% по данным окрашивания Кумасси. Цитоплазмический домен KIT (aa 544-976 конец, полной длины последовательности в 976 аминокислот, регистрационный номер P10721 в базе данных UniProtKB/Swiss-Prot) клонируют в вектор pVL для экспрессирования в клетки насекомых за счет бакуловиральной системы. Цитоплазмический домен GST-KIT был экспрессирован в клетки Sf21, инфицированные в течение 66 ч при 27°C. Полученный рекомбинантный белок очищают за счет сродства на GSH-сефарозе и элюируют глутатионом. Конечный выход составляет 9 мг/биллион клеток, и степень чистоты белка составляет >80% по данным окрашивания Кумасси.

Очищенный белок хранят при -80°C до использования в биохимическом анализе.

Биохимические анализы.

i. Основной принцип - специфический пептидный субстрат трансфосфорилируют киназой в присутствии АТР меченного ³³Pγ-АТР. В конце реакции фосфорилирования непрореагировавший АТР, холодный и радиоактивный, захватывают, используя избыток Dowex ионообменной смолы, которая в конечном счете осаждается под действием силы тяжести на дно реакционной пластинки.

Надосадочную жидкость удаляют и переносят в счетную пластинку, содержимое которой затем оценивают, измеряя β-импульсы.

ii. Приготовление Dowex смолы - взвешивают 500 г влажной смолы (SIGMA, обычным способом полученная смола DOWEX 1×8 200-400 мешей, 2,5 кг) и разбавляют до 2 л в 150 мМ формиата натрия, pH 3,00. Полученную смолу оставляют осаждаться в течение ночи и затем удаляют надосадочную жидкость. После трех промывок, как указано выше, в течение нескольких дней смолу оставляют осаждаться, и добавляют два объема (относительно объема смолы) буфера 150 мМ формиата натрия.

Биохимический анализ ингибирования активности FLT3 киназы.

i. Фермент - указанный анализ осуществляют, используя цитоплазмический домен FLT3 и очищают как GST слитый белок. FLT3 белок (1 мкМ) предварительно активируют, используя 800 мкМ АТР в течение 1 ч при 28°C для получения линейной кинетики.

ii. Буфер FLT3 киназы (КВ) - киназный буфер состоит из 50 мМ HEPES pH 7,9, содержащей 4 мМ MgCl₂, 1 мМ DTT, 10 мкМ Na₃VO₄ и 0,2 мг/мл BSA.

iii. Условия анализа - анализ FLT3 киназы осуществляют при конечной концентрации предварительно активированного фермента 2 нМ в присутствии 254 мкМ АТФ (остаточным АТФ со стадии предварительной активации КИТ пренебрегают), 8 нМ 33P-γ-АТФ и 55 мкМ субстрата BioDB n*24 (аминокислотная последовательность: GGKKKVSRSGLYRSPSPENLNRPR- SEQ ID NO: 1). Белок закупают у American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

Биохимический анализ ингибиторов активности КИТ киназы.

i. Фермент - указанный анализ осуществляют, используя цитоплазмический домен КИТ, и очищают как GST слитый белок. КИТ белок (4,5 мкМ) предварительно активируют, используя 300 мкМ АТФ в течение 1 ч при 28°C для получения линейной кинетики.

ii. Буфер КИТ киназы (KB) - киназный буфер состоит из 50 мМ HEPES pH 7,9, содержащей 5 мМ MgCl₂, 1 мМ MnCl₂, 10 мМ DTT, 3 мкМ Na₃VO₄ и 0,2 мг/мл BSA.

iii. Условия анализа - анализ КИТ киназы осуществляют при конечной концентрации предварительно активированного фермента 4 нМ в присутствии 4,4 микроМ АТФ (остаточным АТФ со стадии предварительной активации КИТ пренебрегают), 3,9 нМ 33P-γ-АТФ и 2,5 мкМ субстрата BioDB n*138 (аминокислотная последовательность: KVVEEINGNYYVIDPTQLPYDHNKWEFPRNR- SEQ ID NO: 2). Белок закупают у American Peptide Company (Sunnyvale, CA).

Тестирование соединений.

i. Разбавление соединений - для определения величины ИК₅₀ тестируемые соединения получают как 1 мМ раствор в 100% ДМСО, распределенный в 96-луночные планшеты, затем соединения помещают в первую колонку микротитровального планшета (A1 до G1), 100 мкл/лунку. Для серийных разбавлений используют автоматическую установку (Biomek FX, Beckman) для получения разбавлений 1:3 в 100% ДМСО, для линии A1 до A10 и для всех соединений в колонке. Кроме того, подготавливают 4-5 копий дочерних планшетов путем переформатирования планшетов с 5 мкл указанного первого набора 100% разбавлениями ДМСО в 384-ячеечные планшеты с глубокими лунками: один из указанных планшетов с серийными разбавлениями тестируемых соединений оттаивают в день экспериментов, восстанавливают в концентрации 3X в воде и используют в анализах определения ИК₅₀. В стандартном эксперименте наивысшая концентрация (3X) всех соединений составляет 30 мкМ, тогда как низшая составляет 1,5 нМ.

Каждый из 384-луночных планшетов дает по меньшей мере одну кривую стандартного ингибитора стауроспорина и сравнительные лунки (полная активность фермента против активности без фермента) для Z' и сигнал для оценки фона.

ii. Схема анализа - готовят 384-луночные планшеты с V-образным дном (тестовые планшеты) с 5 мкл разбавлениями соединений (3X) и затем помещают на станцию-робот Plate Trak 12 robotized station (Perkin Elmer; у робота имеется одна головка с 384 наконечниками для начала анализа плюс одна головка с 96 наконечниками для распределения смолы) вместе с одним резервуаром для смеси ферментов (3X) и одна для смеси АТФ (3X). В начале эксперимента робот аспирирует 5 мкл смеси АТФ, осуществляет воздушный зазор внутри наконечников (3 мкл) и аспирирует 5 мкл смеси ферментов. После следующего распределения в планшеты плюс 3 цикла смешивания, осуществляемые роботом самостоятельно, начинается реакция киназы. В этот момент времени корректные концентрации сохраняются для всех реагентов. Робот инкубирует планшеты в течение 60 мин при комнатной температуре, и затем останавливает реакцию, вводя через пипетки 60 мкл суспензии смолы Dowex в реакционную смесь. Чтобы избежать закупоривания кончиков пипеток, используют более широкие наконечники для распределения суспензии смолы. Осуществляют три цикла перемешивания сразу после добавления смолы. Другой цикл перемешивания осуществляют после того, как все планшеты остановлены, и далее используют нормальные наконечники, планшеты оставляют выстаиваться в течение около одного часа, для того чтобы позволить смоле осесть. В это время 27 мкл надосадочной жидкости переносят в 384-луночные оптические планшеты (Optiplates (Perkin-Elmer)) с 50 мкл Microscint 40 (Perkin-Elmer); после 5 мин кругового встряхивания планшетов показания считывают, используя счетчик радиоактивности Perkin-Elmer Top Count.

iii. Подгонка и отнесение результатов - результаты анализируют, используя модифицированную для этой цели версию программного пакета "Assay Explorer", который обеспечивает сигмоидальную подгонку кривых десятикратных разбавлений для определения ИК₅₀ во вторичных анализах/конформационных программах.

Клеточные анализы для ингибиторов активности FLT3 киназы.

In vitro анализ клеточной пролиферации для ингибиторов активности FLT3 киназы.

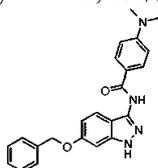
Клетки острой лейкемии человека MOLM-13 и MV-4-11, содержащие FLT3-ITD мутацию, высевают (5000 клеток/лунку) в белых 384-луночных планшетах в полной среде (RPMI 1640 плюс 10% фетальной телячьей сыворотки) и обрабатывают соединения, растворенные в 0,1% ДМСО, 24 ч после высева. Клетки инкубируют при 37°C и 5% CO₂, и после 72 ч планшеты обрабатывают, используя анализ CellTiter-Glo (Promega) в соответствии с инструкциями изготовителей.

Анализ CellTiter-Glo представляет собой гомогенный способ, основанный на количественном определении присутствующего АТФ, индикатор метаболически активных клеток. АТФ количественно опреде-

ляют, используя систему, основанную на люциферазе и D-люциферине, приводящую к генерации излучения. Сигнал люминесценции пропорционален количеству клеток, присутствующих в культуре.

Короче, 25 мкл/лунку реагентного раствора добавляют в каждую лунку, и после 5 мин встряхивания микропластины считывают, используя люцинометр Envision (PerkinElmer). Ингибирующую активность оценивают, сравнивая результаты для обработанных образцов против контрольных, используя программу Symyx Assay Explorer (Symyx Technologies Inc.). ИК₅₀ рассчитывают, используя сигмоидальную интерполяционную кривую. Соединения формулы (I) тестируют, как раскрыто ранее, и результаты свидетельствуют о заметной активности ингибирования FLT3 и КИТ наряду с очень высокой эффективностью ингибирования MOLM-13 и MV-4-11 клеточной пролиферации.

См., например, следующую табл. I, в которой приводятся экспериментальные результаты некоторых представительных соединений настоящего изобретения, которые тестировали в биохимических анализах как ингибиторов FLT3 и КИТ киназ (ИК₅₀ мкМ), и табл. II, в которой приводятся экспериментальные результаты некоторых представительных соединений настоящего изобретения, которые тестировали в анализах клеточной пролиферации как ингибиторы MOLM-13 и MV-4-11 (ИК₅₀ мкМ), в сравнении с наиболее близким соединением известного уровня техники (сравнительное соединение), раскрытым в WO 03/028720, с. 77, табл. XI, пункт 226, соединение A02-M2-B05, имеющего следующую структуру:



Сравнительное соединение

В биохимических анализах значения ИК₅₀ обычно ниже 2 мкМ для FLT3 и ниже 3 мкМ для КИТ. В анализах клеточной пролиферации значения ИК₅₀ обычно ниже 3 мкМ, причем 26 соединений имеют значения ИК₅₀ ниже 0,1 мкМ для обеих клеточных линий.

Таблица I

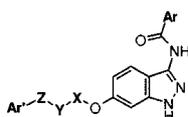
Соед. №	FLT3 ИК ₅₀ (мкМ) Биохимический анализ	КИТ ИК ₅₀ (мкМ) Биохимический анализ
1	0,428	2,805
2	1,134	0,172
3	0,639	0,564
4	0,974	>10
5	1,171	2,619
6	0,248	6,888
7	0,249	1,505
9	1,504	0,713
10	<0,050	0,956
11	<0,050	0,113
14	<0,050	0,118
15	<0,050	0,076
16	<0,050	0,106
17	0,062	0,146
18	0,414	1,392
19	<0,050	0,061
20	<0,050	0,052
21	0,104	0,134
22	0,056	0,055
23	<0,050	0,109
24	0,162	0,260
25	0,074	0,197
26	0,090	0,124
27	<0,050	0,091
28	0,136	0,306
29	0,635	1,078
30	0,166	1,405
32	<0,050	<0,050
33	<0,050	<0,050
34	0,056	0,058
35	1,176	2,370
38	0,539	0,613
39	0,062	0,528
40	<0,050	0,088
41	0,052	0,180
42	<0,050	0,055
Сравнительное соединение	3,175	>10

Таблица II

Соед. №	МОСМ-13 ИК ₅₀ (мкМ) анализ клеточной пролиферации	МУ-4-11 ИК ₅₀ (мкМ) Анализ клеточной пролиферации
1	0,789	0,683
2	1,158	1,475
3	0,990	0,987
4	0,092	<0,050
5	0,557	0,513
6	0,673	0,163
7	0,240	0,110
8	1,978	2,753
9	0,245	0,101
10	0,139	0,118
11	<0,050	<0,050
14	<0,050	<0,050
15	<0,050	<0,050
16	<0,050	<0,050
17	0,087	<0,050
19	<0,050	<0,050
20	<0,050	<0,050
21	0,068	<0,050
22	0,065	<0,050
23	<0,050	<0,050
24	<0,050	<0,050
25	<0,050	<0,050
26	<0,050	<0,050
27	<0,050	<0,050
28	<0,050	<0,050
29	<0,050	<0,050
30	<0,050	<0,050
32	<0,050	<0,050
33	<0,050	<0,050
34	<0,050	<0,050
35	<0,050	<0,050
38	<0,050	<0,050
39	0,081	0,050
40	<0,050	<0,050
41	<0,050	<0,050
43	0,240	0,118
Сравнительное соединение	3,911	5,537

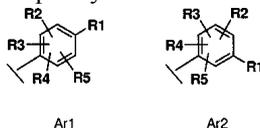
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



(I)

где Ar представляет собой группу, выбранную из



Ar1

Ar2

где R1 выбран из группы A, NR6R7, OR8 и 4-6-членного гетероцикла, где один или несколько атомов углерода замещены на N или O, необязательно замещенного C₁-C₆ алкилом, OR13, NR11R12, COR10, 5-членным гетероциклилом, где один или несколько атомов углерода замещены на N;

R2, R3, R4 и R5 независимо выбраны из водорода, галогена и 6-членного гетероцикла, где один или несколько атомов углерода замещены на N, необязательно замещенного C₁-C₆ алкилом;

где A представляет собой неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил, замещенный группой NR11R12;

R6 представляет собой водород или неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный NR11R12, или 6-членный гетероцикл, где один или несколько атомов углерода замещены на N или O, необязательно замещенный C₁-C₆ алкилом;

R7 представляет собой водород, замещенный неразветвленным или разветвленным C₁-C₆ алкил или 6-членным гетероциклилом, где один или несколько атомов углерода замещены на N или O, необязательно замещенный C₁-C₆ алкилом или OR13, или

R6 и R7, взятые вместе с атомом азота, с которым они связаны, могут образовывать 4-6-членную гетероциклическую группу, где один или несколько атомов углерода замещены на N, необязательно замещенную C₁-C₆ алкилом, OR13, NR11R12, COR10 или 5-членным гетероциклическим, где один или несколько атомов углерода замещены на N;

R8 представляет собой 6-членный гетероциклический, где один или несколько атомов углерода замещены на N, необязательно замещенный C₁-C₆ алкилом;

R10 представляет собой OR13;

R11 и R12 независимо представляют собой водород или неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил;

R13 представляет собой водород, неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил или 6-членный арил;

X представляет собой связь или группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, 6-членного гетероциклического, где один или несколько атомов углерода замещены на N, и фенила, необязательно замещенного галогеном, фенилом, OR13 или C₁-C₆ алкилом, замещенным фенилом;

Y представляет собой связь, кислород или группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкенила, неразветвленного или разветвленного C₂-C₆ алкинила и 5-членного гетероциклического, где один или несколько атомов углерода замещены на N, необязательно замещенного фенилом или C₁-C₆ алкилом, необязательно замещенным фенилом;

Z представляет собой связь, кислород или неразветвленный или разветвленный C₁-C₆ алкил, необязательно замещенный пиридином или фенилом, необязательно замещенным галогеном, OR13 или C₁-C₆ алкилом, замещенным галогеном;

A₁' представляет собой фенил или пиридинил, необязательно замещенный галогеном, OR13 или C₁-C₆ алкилом, замещенным галогеном;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемая соль по п.1, которое выбирают из группы, состоящей из:

N-(6-бензилокси-1H-индазол-3-ил)-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-(6-фенокси-1H-индазол-3-ил)бензамида,
 N-[6-(3-фторфенокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(4-бензилоксифенокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(3-феноксибензилокси)-1H-индазол-3-ил]бензамида,
 N-[6-(1-бензилпиперидин-4-илокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(3-фенилпроп-2-инилокси)-1H-индазол-3-ил]бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(4-феноксифенокси)-1H-индазол-3-ил]бензамида,
 N-[6-(3-бензилоксифенокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(2-феноксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(1-бензилпиперидин-3-илокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(1-бензилпирролидин-2-илметокси)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-4-оксипиперазин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-диметиламинопиперидин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-[(2-диметиламиноэтил)метиламино]бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-[(3-диметиламинопропил)метиламино]бензамида,
 трет-бутилового эфира 4-{4-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-илкарбамоил]фенил}пиперазин-1-карбоновой кислоты,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(1-метилпиперидин-4-иламино)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-пиперазин-1-илбензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-диметиламинометилбензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(1-метилпиперидин-4-илокси)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-[метил(1-метилпиперидин-4-ил)амино]бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-морфолин-4-илбензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(2-морфолин-4-илэтиламино)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(тетрагидропиран-4-иламино)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-илметил)амино]бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-4-(3-пирролидин-1-илазетидин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксид)-1H-индазол-3-ил]-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-{6-[2-(2-фторбензилокси)этоксид]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-{6-[2-(3-фторбензилокси)этоксид]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-{6-[2-(4-фторбензилокси)этоксид]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(4-трифторметилбензилокси)этоксид]-1H-индазол-3-ил}бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(3-трифторметилбензилокси)этоксид]-1H-индазол-3-ил}бензамида,

мида,

4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(пиридин-4-илметокси)этоксиг]-1H-индазол-3-ил}бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(пиридин-3-илметокси)этоксиг]-1H-индазол-3-ил}бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(пиридин-2-илметокси)этоксиг]-1H-индазол-3-ил}бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксиг)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[6-(E)-3-фенилаллилокси]-1H-индазол-3-ил}бензамида,
 N-{6-[2-(4-метоксибензилокси)этоксиг]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида,
 N-[6-(2-бензилоксиэтоксиг)-1H-индазол-3-ил]-4-[метил-(1-метил-1-оксипиперидин-4-

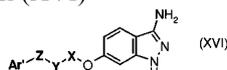
ил)амино]бензамида,

4-(4-метил-4-оксипиперазин-1-ил)-N-{6-[2-(4-трифторметилбензилокси)этоксиг]-1H-индазол-3-ил}бензамида и

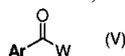
N-[6-(2-бензилоксиэтоксиг)-1H-индазол-3-ил]-2,4-бис-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида.

3. Способ получения соединения формулы (I) по п.1 или его фармацевтически приемлемой соли, отличающийся тем, что указанный способ включает следующую стадию:

L) ацилирование соединения формулы (XVI)



где Ar', X, Y и Z имеют значения, указанные в п.1, соединением формулы (V)

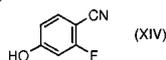


где Ar' имеет значения, указанные в п.1, и W представляет собой гидроксиг, галоген или подходящую уходящую группу; для получения соединения формулы (I), как определено выше;

необязательное разделение полученного соединения формулы (I) на отдельные изомеры.

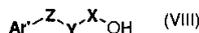
4. Способ по п.3, отличающийся тем, что соединение формулы (XVI) по п.3 получают, используя следующие стадии:

J) сочетание соединения формулы (XIV)



альтернативно с

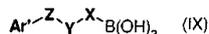
Ja) соединением формулы (VIII)



где Ar', Z и Y имеют значения, указанные в п.1, и X представляет собой группу, выбранную из разветвленного или неразветвленного C₁-C₆ алкила и 6-членного гетероцикла, где один или несколько атомов углерода замещены на N, необязательно замещенного галогеном, фенилом, OR13 или C₁-C₆ алкилом, замещенным фенилом;

или

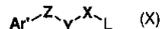
Jb) соединением формулы (IX)



где Ar', Z и Y имеют значения, указанные в п.1, и X представляет собой фенил, необязательно замещенный галогеном, фенилом, OR13 или C₁-C₆ алкилом, замещенным фенилом, или где Ar' имеет значения, указанные в п.1, и X, Y и Z представляют собой связь;

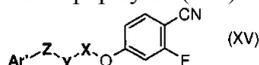
или

Jc) соединением формулы (X)



где Ar', Z и Y имеют значения, указанные в п.1, X представляет собой группу, выбранную из неразветвленного или разветвленного C₁-C₆ алкила и 6-членного гетероцикла, где один или несколько атомов углерода замещены на N, необязательно замещенного галогеном, фенилом, OR13 или C₁-C₆ алкилом, замещенным фенилом, и L представляет собой подходящую уходящую группу, такую как галоген, метансульфилокси, трифторметансульфилокси или п-толуолсульфилокси;

K) превращение полученного соединения формулы (XV)



где Ar', X, Y и Z имеют значения, указанные в п.1; для получения соединения формулы (XVI) по п.3.

5. In vitro способ ингибирования активности FLT3 или KIT протеинкиназ, который включает приведение в контакт указанного белка с эффективным количеством соединения формулы (I) по п.1.

6. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель и/или разбавитель.

7. Фармацевтическая композиция по п.6, которая дополнительно включает один или более из химиотерапевтических агентов.

8. Применение соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли по п.1 при производстве лекарственного средства с противораковой активностью.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2
