

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **043429**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2023.05.24

(21) Номер заявки
202092422

(22) Дата подачи заявки
2019.05.06

(51) Int. Cl. *C07D 405/14* (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 409/14 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) 1Н-ИНДАЗОЛ-3-КАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ КИНАЗЫ ГЛИКОГЕНСИНТАЗЫ 3-БЕТА

(31) 18171084.9

(32) 2018.05.07

(33) EP

(43) 2021.02.12

(86) PCT/EP2019/061532

(87) WO 2019/215075 2019.11.14

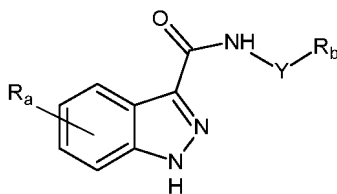
(56) WO-A1-2013124158
WO-A1-2013124169
WO-A1-2015143380

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АЦЬЕНДЕ КИМИКЕ РЬЮНИТЕ
АНДЖЕЛИНИ ФРАНЧЕСКО -
А.К.Р.А.Ф. С.П.А. (IT)**

(72) Изобретатель:
**Фурлогги Гвидо, Каварискиа
Клаудия, Буонфильо Роса, Омбрато
Розелла, Иакоанджели Томмазо (IT)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к 1Н-индазол-3-карбоксамидным соединениям формулы (I), действующим в качестве ингибиторов киназы гликогенсинтазы 3-бета (GSK-3 β), и к их применению при лечении нарушений, связанных с GSK-3 β , таких как, например, (i) инсулинрезистентные нарушения; (ii) нейродегенеративные заболевания; (iii) расстройства настроения; (iv) шизофренические расстройства; (v) злокачественные нарушения; (vi) воспаление, (vii) остеопороз, (viii) гипертрофия сердца, (ix) эпилепсии и (x) невропатическая боль.



(I)

B1

043429

043429

B1

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к 1Н-индазол-3-карбоксамидным соединениям, действующим в качестве ингибиторов киназы гликогенсинтазы 3-бета (GSK-3 β), и к их применению при лечении нарушений, связанных с GSK-3 β , таких как (i) инсулинрезистентные нарушения; (ii) нейродегенеративные заболевания; (iii) расстройства настроения; (iv) шизофренические расстройства; (v) злокачественные нарушения; (vi) воспаление, (vii) остеопороз, (viii) гипертрофия сердца, (ix) эпилепсии и (x) невропатическая боль.

Уровень техники

Протеинкиназы представляют собой большое семейство структурно родственных ферментов, которые переносят фосфатные группы от высокоэнергетических молекул-доноров (таких как аденозинтрифосфат, АТФ) к специфическим субстратам, обычно белкам. После фосфорилирования субстрат подвергается функциональному изменению, посредством которого киназы могут модулировать различные биологические функции.

Как правило, протеинкиназы могут быть разделены на несколько групп в зависимости от фосфорилируемого субстрата. Например, серин/треонин киназы фосфорилируют гидроксильную группу на боковой цепи аминокислот серина или треонина.

Киназы гликогенсинтазы 3 (GSK-3) представляют собой конститутивно активные многофункциональные ферменты, обнаруженные совсем недавно и принадлежащие к группе серин/треонин киназ.

Человеческие GSK-3 кодируются двумя различными и независимыми генами, что приводит к образованию белков GSK-3 α и GSK-3 β с молекулярной массой примерно 51 и 47 кДа, соответственно. Эти две изоформы имеют почти идентичные последовательности в своих киназных доменах, в то время как за пределами киназного домена их последовательности существенно различаются (Benedetti et al., *Neuroscience Letters*, 2004, 368, 123-126). GSK-3 α представляет собой многофункциональный белок серинкиназу, и GSK-3 β представляет собой серин-треонинкиназу.

Обнаружено, что GSK-3 β широко экспрессируется во всех тканях, с повышенной экспрессией в головном мозге взрослого человека, что предполагает фундаментальную роль в нейронных сигнальных путях (Grimes and Jope, *Progress in Neurobiology*, 2001, 65, 391-426). Интерес к киназам гликогенсинтазы 3 обусловлен их ролью в различных физиологических путях, таких как, например, метаболизм, клеточный цикл, экспрессия генов, онкогенез эмбрионального развития и нейропротекторное действие (Geetha et al., *British Journal Pharmacology*, 2009, 156, 885-898).

GSK-3 β первоначально была идентифицирована из-за ее роли в регуляции гликогенсинтазы для превращения глюкозы в гликоген (Embi et al., *Eur J Biochem*, 1980, 107, 519-527). GSK-3 β показала высокую степень специфичности для гликогенсинтазы.

Диабет 2 типа был первым болезненным состоянием, связанным с GSK-3 β , вследствие ее негативной регуляции нескольких аспектов сигнального пути инсулина. В этом пути 3-фосфоинозитид-зависимая протеинкиназа 1 (PDK-1) активирует PKB, которая, в свою очередь, инактивирует GSK-3 β . Эта инактивация GSK-3 β приводит к дефосфорилированию и активации гликогенсинтазы, что способствует синтезу гликогена (Cohen et al., *FEBS Lett.*, 1997, 410, 3-10). Кроме того, ожидается, что селективные ингибиторы GSK-3 β будут усиливать передачу сигналов инсулина в преддиабетических инсулинрезистентных скелетных мышцах крыс, что делает GSK-3 β привлекательной мишенью при лечении инсулинорезистентности скелетных мышц в преддиабетическом состоянии (Dokken et al., *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2005, 288, E1188-E1194).

Также было обнаружено, что GSK-3 β является потенциальной мишенью действия лекарственных средств при других патологических состояниях, вызванных инсулинрезистентными нарушениями, такими как синдром X, ожирение и синдром поликистоза яичников (Ring DB et al., *Diabetes*, 2003, 52: 588-595).

Было обнаружено, что GSK-3 β участвует в аномальном фосфорилировании патологического таубелка при болезни Альцгеймера (Hanger et al., *Neurosci. Lett.*, 1992, 147, 58-62; Mazanetz and Fischer, *Nat Rev Drug Discov.*, 2007, 6, 464-479; Hong and Lee, *J. Biol. Chem.*, 1997, 272, 19547-19553). Кроме того, было доказано, что ранняя активация GSK-3 β , индуцированная аполипептином ApoE4 и β -амилоидом, может приводить к апоптозу и гиперфосфорилированию таубелка (Cedazo-Minguez et al., *Journal of Neurochemistry*, 2003, 87, 1152-1164). Среди других аспектов болезни Альцгеймера также сообщалось о значимости активации GSK-3 β на молекулярном уровне (Hernandez and Avila, *FEBS Letters*, 2008, 582, 3848-3854).

Кроме того, было продемонстрировано, что GSK-3 β участвует в генезе и поддержании нейродегенеративных изменений, связанных с болезнью Паркинсона (Duka T. et al., *The FASEB Journal*, 2009; 23, 2820-2830).

В соответствии с этими экспериментальными наблюдениями, ингибиторы GSK-3 β могут найти применение при лечении невропатологических последствий и когнитивных нарушений и дефицита внимания, связанных с таупатиями; болезни Альцгеймера; болезни Паркинсона; болезни Гентингтона (участие GSK-3 β в таких дефицитах и заболеваниях описано Meijer L. et al., *TRENDS Pharm Sci*, 2004; 25,

471-480); деменций, таких как, без ограничения, сосудистая деменция, посттравматическая деменция, деменция, вызванная менингитом, и тому подобное; острого инсульта; травматических повреждений; острых нарушений мозгового кровообращения; травмах головного и спинного мозга; периферических невропатий; ретинопатий и глаукомы (участие GSK-3 β в таких состояниях описано в WO 2010/109005).

Кроме того, GSK-3 β связана с расстройствами настроения, такими как биполярные расстройства, депрессия и шизофрения.

Ингибирование GSK-3 β может быть важной терапевтической мишенью стабилизаторов настроения, и регуляция GSK-3 β может быть вовлечена в терапевтические эффекты других препаратов, используемых в психиатрии. Дисрегуляция GSK-3 β при расстройстве настроения, биполярном расстройстве, депрессии и шизофрении может иметь множественные эффекты, которые могут ухудшить нейронную пластичность, например модуляцию нейронной архитектуры, нейрогенез, экспрессию генов и способность нейронов реагировать на стрессовые, потенциально летальные состояния (Jope and Roh, *Curr. Drug Targets*, 2006, 7, 1421-1434).

Была подчеркнута роль GSK-3 β в расстройствах настроения путем изучения лития и вальпроата (Chen et al., *J. Neurochem.*, 1999, 72, 1327-1330; Klein, Melton, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 1996, 93, 8455-8459), каждый из которых является ингибитором GSK-3 β и используется для лечения расстройств настроения. Существуют также отчеты с генетической точки зрения, подтверждающие роль GSK-3 β в физиологии биполярного расстройства (Gould, *Expert. Opin. Ther. Targets*, 2006, 10, 377-392).

Сообщалось о снижении уровней белка AKT1 и его фосфорилирования GSK-3 β по серину-9 в периферических лимфоцитах и головном мозге лиц с шизофренией. Соответственно, эти данные подтверждают предположение о том, что изменения в сигнальном пути AKT1-GSK-3 β вносят вклад в патогенез шизофрении (Emamian et al., *Nat Genet*, 2004, 36, 131-137).

Кроме того, роль GSK-3 β в развитии рака является широко признанным явлением.

Потенциал малых молекул, которые ингибируют GSK-3 β , был подтвержден для некоторых специфических методов лечения рака (Jia Luo, *Cancer Letters*, 2009, 273, 194-200). Экспрессия и активация GSK-3 β связаны с прогрессированием рака предстательной железы (Rinnab et al., *Neoplasia*, 2008, 10, 624-633), и ингибирование GSK-3 β также было предложено в качестве специфической мишени для терапии рака поджелудочной железы (Garcea et al., *Current Cancer Drug Targets*, 2007, 7, 209-215) и рака яичников (Qi Cao et al., *Cell Research*, 2006, 16 671-677). Резкое ингибирование GSK-3 β в клетках колоректального рака активирует p53-зависимый апоптоз и противодействует росту опухоли (Ghosh et al., *Clin Cancer Res* 2005, 11, 4580-4588).

Выявление функциональной роли GSK-3 β при MLL-ассоциированном лейкозе позволяет предположить, что ингибирование GSK-3 β может являться перспективной терапией, селективной для трансформированных клеток, зависимых от сверхэкспрессии HOX (Birch et al., *Cancer Cell*, 2010, 17, 529-531).

GSK-3 β участвует во множестве воспалительных сигнальных путей: например, среди прочего, было показано, что ингибирование GSK-3 β индуцирует секрецию противовоспалительного цитокина IL-10. В соответствии с этими данными, ингибиторы GSK-3 β могут быть полезными для регулирования подавления воспаления (G. Klamer et al., *Current Medicinal Chemistry*, 2010, 17(26), 2873-2281, Wang et al., *Cytokine*, 2010, 53, 130-140).

Недавние исследования также выявили роль GSK-3 β при некоторых различных заболеваниях, таких как остеопороз, гипертрофия сердца, эпилепсия и невропатическая боль.

В первом случае было показано, что ингибирование GSK-3 β увеличивает костную массу, как отмечалось J. Feng et al. в "Photoactivation of TAZ via Akt/GSK-3 β signaling pathway promotes osteogenic differentiation", *Int J Biochem Cell Biol.* 2015 Sep; 66:59-68. Он обнаружил новый механизм, согласно которому Akt/GSK3 β /TAZ (коактиватор транскрипции с PDZ-связывающим мотивом), активируемый облучением маломощным лазером (LPLI), усиливает дифференцировку остеобластов. Этот метод увеличивает уровень белка и агрегацию ядер TAZ посредством ингибирования его фосфорилирования серина, зависящего от сигнального пути Akt/GSK-3 β .

GSK-3 β является ключевым антигипертрофическим фактором в клетках сердца, который регулирует как ядерное пребывание, так и активность специфического субстрата, ядерный фактор активированных T-клеток (NFAT). При гипертрофической стимуляции, т.е. тестостероном, GSK-3 β фосфорилируется по Ser9, что ингибирует ее активность, вызывая гиперактивацию NFAT и последующее увеличение гипертрофии миоцитов сердца (Duran J. et al., GSK-3 β /NFAT Signaling Is Involved in Testosterone-Induced Cardiac Myocyte Hypertrophy. *PLoS One.* 2016 Dec 15; 11(12)).

Z. Li et al., в публикации "Valproate Attenuates Endoplasmic Reticulum Stress-Induced Apoptosis in SH-SY5Y Cells via the AKT/GSK-3 β Signaling Pathway", *Int J Mol Sci.* 2017 Feb 8; 18(2) подчеркивает корреляцию между вальпроатом (VPA) и путями AKT и GSK-3 β . Обработка VPA усиливала фосфорилирование AKT и ингибировала экспрессию GSK-3 β . Эти данные позволяют предположить, что нейропротекторные действия VPA также опосредованы активацией сигнального пути AKT/GSK-3 β .

Наконец, в работе M. Rahmati et al., "Decreased Activity in Neuropathic Pain Form and Gene Expression

of Cyclin-Dependent Kinase5 and Glycogen Synthase Kinase-3 Beta in Soleus Muscle of Wistar Male Rats", Iran Red Crescent Med J. 2015 Jun; 17(6), показано, что увеличение GSK-3 β при невропатической боли может еще больше способствовать развитию болевых расстройств и атрофии камбаловидной мышцы.

Обзор GSK-3 β , ее функции, терапевтического потенциала и возможных ингибиторов приведен в публикации S. Phukan et al., "GSK-3 β : role in therapeutic landscape and development of modulators", British Journal of Pharmacology (2010), 160, 1-19, и в публикации E. Beurel et al., "Glycogen synthase kinase-3 (GSK-3): Regulation, actions, and diseases", Pharmacology & Therapeutics 148 (2015) 114-131.

В WO 2004/014864 описаны 1H-индазол-3-карбоксамидные соединения в качестве селективных ингибиторов циклинзависимых киназ (CDK). Предполагается, что такие соединения могут быть полезны при лечении рака, за счет механизма, опосредованного CDK₂, и нейродегенеративных заболеваний, в частности болезни Альцгеймера, за счет механизма, опосредованного CDK₅, а также в качестве противовирусных и противогрибковых средств, за счет механизма, опосредованного CDK₇, CDK₈ и CDK₉.

Циклинзависимые киназы (CDK) представляют собой серин/треонин киназы, впервые обнаруженные из-за их роли в регуляции клеточного цикла. CDK также участвуют в регуляции транскрипции, процессинге мРНК и дифференциации нервных клеток. Такие киназы активируют только после их взаимодействия и связывания с регуляторными субъединицами, а именно циклинами.

В WO 2015143380 A1 и US 9745271 B2 описаны 1H-индазол-3-карбоксамидные соединения в качестве активных ингредиентов при лечении нарушений, характеризующихся активацией сигнального пути Wnt (например, рака, аномальной клеточной пролиферации, ангиогенеза, болезни Альцгеймера, заболевания легких, фиброзных расстройств, дефектов хряща (хондральных дефектов) и остеоартрита), модуляцией клеточных событий, опосредованных сигнальным путем Wnt, и неврологических состояний/нарушений/заболеваний, связанных со сверхэкспрессией DYRK1A.

Кроме того, 1H-индазол-3-карбоксамидные соединения также были описаны в качестве анальгетиков при лечении хронической и невропатической боли (см., например, WO 2004/074275 и WO 2004/101548) и в качестве антагонистов рецепторов 5-HT₄, которые могут быть использованы при лечении желудочно-кишечных расстройств, расстройств центральной нервной системы и сердечно-сосудистых нарушений (см., например, WO 1994/10174).

Наконец, некоторые 1H-индазол-3-карбоксамидные соединения, действующие в качестве ингибиторов киназы гликогенсинтазы 3-бета (GSK-3 β), и их применение при лечении нарушений, связанных с GSK-3 β , таких как (i) инсулинрезистентные нарушения; (ii) нейродегенеративные заболевания; (iii) расстройства настроения; (iv) шизофренические расстройства; (v) злокачественные нарушения; и (vi) воспаление, были описаны в международных патентных публикациях WO 2013124158 и WO 2013124169.

Сущность изобретения

Поскольку GSK-3 β только недавно был открыт в качестве фармакологической мишени, существует острая необходимость в поиске соединений, которые селективно ингибируют GSK-3 β .

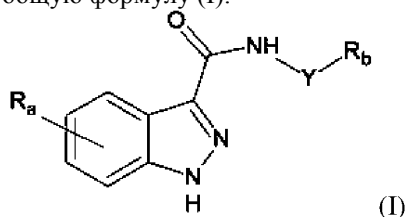
Заявитель неожиданно обнаружил новые 1H-индазол-3-карбоксамидные соединения в соответствии со следующей формулой (I).

Заявитель также неожиданно обнаружил, что указанные новые соединения способны ингибировать GSK-3 β и имеют очень высокое сродство к GSK-3 β по сравнению с другими киназами и повышенную селективность по отношению к hERG-каналу.

Так, указанные соединения способны селективно ингибировать GSK-3 β без взаимодействий с ионным каналом hERG, который может быть ответственным за неблагоприятные побочные эффекты в сердечно-сосудистой системе.

Соответственно, соединения данного изобретения полезны для лечения патологических состояний, возникающих в результате неконтролируемой активации и/или сверхэкспрессии GSK-3 β , выбранных из группы, включающей (i) инсулинрезистентные нарушения, такие как диабет 2-го типа, синдром X, ожирение и синдром поликистоза яичников; (ii) нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона; (iii) расстройства настроения, такие как биполярные расстройства и депрессивные расстройства; (iv) шизофренические расстройства; (v) злокачественные нарушения, такие как рак предстательной железы, поджелудочной железы, яичников и колоректальный рак, а также MLL-ассоциированный лейкоз; (vi) воспаление, (vii) остеопороз, (viii) гипертрофию сердца, (ix) эпилепсии и (x) невропатическую боль.

При этом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к 1H-индазол-3-карбоксамидным соединениям, имеющим следующую общую формулу (I):



где R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, алифатическое или ароматическое, имеющее от 3 до 12 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6 алкила, гидрокси C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, гидрокси C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкокси C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкиламино;

Y представляет собой связь, C_1-C_6 алкильную, C_2-C_6 алкенильную или C_2-C_6 алкинильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкокси;

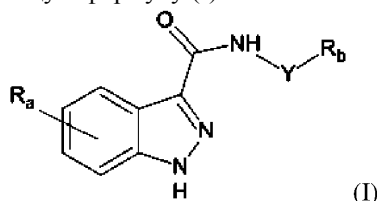
R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 10 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, оксо ($=O$), C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкокси;

и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами и основаниями,

при условии, что когда R_b представляет собой оксанильную группу, Y не является связью, и когда R_b представляет собой оксоланильную группу, и R_a представляет собой пиридинильную или монофторпиридинильную группу, Y не является $-CH_2-$ группой.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), как описано выше, и по меньшей мере один инертный фармацевтически приемлемый эксципиент.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к применению 1H-индазол-3-карбоксамидных соединений, имеющих следующую общую формулу (I):



где R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, алифатическое или ароматическое, имеющее от 3 до 12 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1-C_6 алкила, гидрокси C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси, гидрокси C_1-C_6 алкокси, C_1-C_6 алкокси C_1-C_6 алкила, C_1-C_6 алкокси C_1-C_6 алкокси и C_1-C_6 алкиламино;

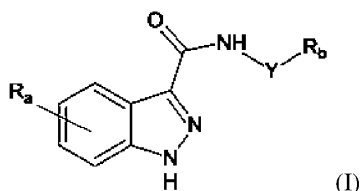
Y представляет собой связь, C_1-C_6 алкильную, C_2-C_6 алкенильную или C_2-C_6 алкинильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкокси;

R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 10 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, оксо ($=O$), C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкокси;

и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами и основаниями;

для лечения заболевания, возникающего в результате неконтролируемой активации и/или сверхэкспрессии GSK-3 β , выбранного из группы, включающей: (i) инсулинрезистентные нарушения, такие как диабет 2-го типа, синдром X, ожирение и синдром поликистоза яичников; (ii) нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона; (iii) расстройства настроения, такие как биполярные расстройства и депрессивные расстройства; (iv) шизофренические расстройства; (v) злокачественные нарушения, такие как рак предстательной железы, поджелудочной железы, яичников и колоректальный рак, а также MLL-ассоциированный лейкоз; (vi) воспаление, (vii) остеопороз, (viii) гипертрофию сердца, (ix) эпилепсии и (x) невропатическую боль.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения патологического состояния, возникающего в результате неконтролируемой активации и/или сверхэкспрессии GSK-3 β , выбранного из группы, включающей: (i) инсулинрезистентные нарушения, такие как диабет 2-го типа, синдром X, ожирение и синдром поликистоза яичников; (ii) нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера и болезнь Гентингтона; (iii) расстройства настроения, такие как биполярные расстройства и депрессивные расстройства; (iv) шизофренические расстройства; (v) злокачественные нарушения, такие как рак предстательной железы, поджелудочной железы, яичников и колоректальный рак, а также MLL-ассоциированный лейкоз; (vi) воспаление, (vii) остеопороз, (viii) гипертрофию сердца, (ix) эпилепсии и (x) невропатическую боль, путем введения нуждающемуся в этом человеку эффективного количества 1H-индазол-3-карбоксамиды, имеющего следующую общую формулу (I):



где R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, алифатическое или ароматическое, имеющее от 3 до 12 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, гидрокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, гидрокси C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 алкиламино;

Y представляет собой связь, C_1 - C_6 алкильную, C_2 - C_6 алкенильную или C_2 - C_6 алкинильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 10 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, оксо ($=O$), C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси;

и их аддитивным солям с фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами и основаниями.

Настоящее изобретение также включает в себя пролекарства, стереоизомеры и энантиомеры соединений формулы (I), описанной выше.

Подробное описание изобретения

В соответствии с предпочтительным вариантом осуществления изобретения значения R_a , R_b и Y приведенной выше формулы (I) описаны ниже.

Предпочтительно, R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, алифатическое или ароматическое, имеющее от 4 до 10 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, гидрокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, гидрокси C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 алкиламино.

Более предпочтительно, R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, алифатическое или ароматическое, имеющее от 5 до 6 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, гидрокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, гидрокси C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 алкиламино.

В частности, карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, алифатическое или ароматическое, имеющее от 5 до 6 членов, может быть выбрано из группы, состоящей из фенила, циклогексана, циклопентана, пиридина, пиразина, пиримидина, пиридазина, пиперидина, пиперазина, фурана, тиафена, пиррола, пирролидина, имидазола, морфолина, тиазола, тиазолидина, тиадиазола, тиадиазолидина, оксазола, оксазолидина, изоксазола, изоксазолидина и пиразола.

Еще более предпочтительно, R_a представляет собой ароматическое карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, имеющее 6 членов, необязательно замещенное одним или двумя заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, C_1 - C_6 алкила, гидрокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси, гидрокси C_1 - C_6 алкокси, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкокси и C_1 - C_6 алкиламино.

В частности, ароматическое карбоциклическое кольцо, представленное R_a , представляет собой арильную группу или нафтильную группу. Преимущественно, ароматическое карбоциклическое кольцо, представленное R_a , представляет собой фенильную группу.

В частности, ароматическое гетероциклическое кольцо, представленное R_a , представляет собой пиридинильную группу, пиримидинильную группу или пирролинильную группу. Преимущественно, ароматическое гетероциклическое кольцо, представленное R_a , представляет собой пиридинильную группу.

Предпочтительно Y представляет собой связь или C_1 - C_6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси.

Более предпочтительно, Y представляет собой C_1 - C_6 алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси.

Еще более предпочтительно, Y представляет собой C_1 - C_3 алкильную группу, необязательно замещенную одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-NH_2$, C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкокси.

Предпочтительно R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5

до 6 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{NH}_2$, оксо ($=\text{O}$), $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси.

Более предпочтительно R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 6 членов, содержащее по меньшей мере один атом кислорода, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси, $-\text{NH}_2$, оксо ($=\text{O}$), $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси.

В частности, алифатическое гетероциклическое кольцо, представленное R_b , представляет собой тиоланильную группу, оксоланильную группу, тианильную группу или оксанильную группу. Преимущественно, ароматическое гетероциклическое кольцо, представленное R_b , представляет собой 1,1-диоксоотиоланильную группу, оксоланильную группу или оксанильную группу.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил" означает линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, такую как, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, неопентил, трет-пентил, втор-пентил, 3-пентил, н-гексил, изогексил, неогексил, 3-метилпентил, 2,3-диметилбутил.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин "гидрокси $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил" имеет значение " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильной группы", в которой один или более атомов водорода алкильной цепи замещен гидроксигруппой. Например, термин "гидрокси C_1 алкил" означает группу $\text{HO-CH}_2\text{-}$.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкил" означает линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, такую как, например, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил" означает линейную или разветвленную алкильную цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода, такую как, например, метил, этил, пропил, изопропил.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин "гидрокси $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил" имеет значение " $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкильной группы", в которой один или более атомов водорода алкильной цепи замещен гидроксильной группой.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси" означает линейную или разветвленную алкокси цепь, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, такую как, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, н-пентокси, изопентокси, неопентокси, трет-пентокси, втор-пентокси, 3-пентокси, н-гексокси, изогексокси, неогексокси, 3-метилпентокси, 2,3-диметилбутокси.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин "гидрокси $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси" имеет значение " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигруппы", в которой один или более атомов водорода алкильной цепи замещен гидроксильной группой. Например, термин "гидрокси C_1 алкокси" означает группу $\text{HO-CH}_2\text{O-}$.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкил" имеет значение " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильной группы", в которой один или более атомов водорода алкильной цепи замещен $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигруппой. Например, термин " C_1 алкокси C_1 алкил" означает группу $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{-}$.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкокси" имеет значение " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигруппы", в которой один или более атомов водорода алкильной цепи замещен еще одной $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкоксигруппой. Например, термин " C_1 алкокси C_1 алкокси" означает группу $\text{CH}_3\text{O-CH}_2\text{O-}$.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси" означает линейную или разветвленную алкокси цепь, содержащую от 1 до 3 атомов углерода, такую как, например, метокси, этокси, пропокси, изопропокси.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин "гидрокси $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкокси" имеет значение " $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксигруппы", в которой один или более атомов водорода алкильной цепи замещен гидроксильной группой.

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкенил" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, такую как, например, этенил ($-\text{CH}=\text{CH}-$), пропенил ($-\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{-}$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$) или бутенил ($-\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{-}$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_2\text{-}$), пентенил ($-\text{C}=\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}=\text{C-CH}_2\text{-}$ или $-\text{C}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{-C}=\text{C-}$), или гексенил ($-\text{C}=\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}=\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{-C}=\text{C-}$).

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкиленовую цепь, содержащую от 2 до 4 атомов углерода, такую как, например, этенил ($-\text{CH}=\text{CH}-$), пропенил ($-\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{-}$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$) или бутенил ($-\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH-CH}_2\text{-}$ или $-\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH-CH}_2\text{-}$).

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкинил" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкинильную цепь, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, такую как, например, этинил ($-\text{C}\equiv\text{C-}$), пропирил ($-\text{C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ или $-\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$), бутирил ($-\text{C}\equiv\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$

или - $\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ или $\text{-C(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-}$), пентинил ($\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ или $\text{-C(CH}_2\text{CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-}$), или гексинил ($\text{-OC-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{CH}_2\text{C(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-}$).

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил" означает двухвалентную линейную или разветвленную алкинильную цепь, содержащую от 2 до 4 атомов углерода, такую как, например, этинил ($\text{-C}\equiv\text{C-}$), пропирил ($\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-}$), бутирил ($\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{CH}_2\text{-}$ или $\text{-CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH}_2\text{-}$ или $\text{-C(CH}_3\text{)-C}\equiv\text{C-}$).

В настоящем описании и в последующей формуле изобретения термин " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкиламино" имеет значение " $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкильной группы", в которой один или более атомов водорода замещен аминогруппой, имеющей формулу $\text{-NR}_1\text{R}_2$, где R_1 и R_2 независимо представляют собой атом водорода, $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкильную группу, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенильную группу, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинильную группу и фенильную группу, или R_1 и R_2 вместе с атомом азота образуют алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее 5-6 членов, необязательно содержащее по меньшей мере один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S и O.

Предпочтительно алифатическое гетероциклическое кольцо, образованное R_1 и R_2 вместе с атомом азота аминогруппы $\text{-NR}_1\text{R}_2$ представляет собой пирролидиновое, оксазолидиновое, тиазолидиновое, пиперидиновое, пиперазиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо. Преимущественно алифатическое гетероциклическое кольцо, образованное R_1 и R_2 вместе с атомом азота аминогруппы $\text{-NR}_1\text{R}_2$, представляет собой пирролидиновое, пиперидиновое или морфолиновое кольцо.

Некоторые соединения данного изобретения могут существовать в тауомерных формах, и данное изобретение включает все такие тауомерные формы этих соединений, если не указано иное.

Если не указано иное, подразумевается, что изображенные здесь структуры включают все стереохимические формы структуры; т.е. конфигурации R и S для каждого асимметричного центра. Так, отдельные стереохимические изомеры, а также энантиомерные и диастереомерные смеси настоящих соединений находятся в пределах объема изобретения. Таким образом, данное изобретение охватывает каждый диастереомер или энантиомер, по существу не содержащий других изомеров (на $>90\%$, и предпочтительно на $>95\%$ не содержащий других стереоизомеров с точки зрения молярного содержания), а также смеси таких изомеров.

Конкретные оптические изомеры могут быть получены разделением рацемических смесей в соответствии с традиционными методиками, например, путем образования диастереомерных солей, обработкой оптически активной кислотой или основанием. Примерами подходящих кислот являются винная кислота, диацетилвинная кислота, дибензоилвинная кислота, дитолуоилвинная кислота и камфорсульфовая кислота, и затем следует разделение смеси диастереомеров кристаллизацией с последующим высвобождением оптически активных оснований из этих солей. Другая методика разделения оптических изомеров включает использование хиральной хроматографической колонки, оптимально подобранной для максимального разделения энантиомеров. Еще один способ включает синтез ковалентных диастереомеров путем взаимодействия соединений изобретения с оптически чистой кислотой в активированной форме или оптически чистым изоцианатом. Синтезированные диастереомеры можно разделить традиционными способами, такими как хроматография, дистилляция, кристаллизация или сублимация, и затем гидролизовать с получением энантиомерно чистого соединения. Оптически активные соединения изобретения могут быть получены с использованием активных исходных материалов. Эти изомеры могут быть в форме свободной кислоты, свободного основания, сложного эфира или соли.

Соединения данного изобретения могут существовать в виде соединений с радиоактивной меткой, т.е. указанные соединения могут содержать один или более атомов, имеющих атомную массу или атомный номер, отличающийся от атомной массы или атомного номера, которые обычно встречаются в природе. Радиоизотопы водорода, углерода, фосфора, фтора и хлора включают ^3H , ^{14}C , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F и ^{36}Cl , соответственно. Соединения данного изобретения, которые содержат указанные радиоизотопы и/или другие радиоизотопы других атомов, находятся в пределах объема данного изобретения. Радиоизотопы трития, т.е. ^3H , и углерода-14, т.е. ^{14}C , особенно предпочтительны из-за легкости их получения и определения.

Соединения с радиоактивной меткой данного изобретения обычно могут быть получены способами, хорошо известными специалистам в данной области. В целях удобства, такие соединения с радиоактивной меткой можно получать по методикам, описанным в настоящей заявке, за исключением замещения легко доступного реагента с радиоактивной меткой реагентом без радиоактивной метки.

Соединения по настоящему изобретению предпочтительно применяют в виде солей с фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами или основаниями.

Предпочтительно фармацевтически приемлемые органические кислоты выбраны из группы, состоящей из щавелевой, малеиновой, метансульфоновой, паратолуолсульфоновой, янтарной, лимонной, яблочной, винной, молочной кислоты.

Предпочтительно фармацевтически приемлемые органические основания выбраны из группы, состоящей из трометамин, лизина, аргинина, глицина, аланина и этаноламина.

Предпочтительно фармацевтически приемлемые неорганические кислоты выбраны из группы, со-

стоящей из хлористоводородной, бромистоводородной, фосфорной и серной кислот.

Предпочтительно фармацевтически приемлемые неорганические основания выбирают из группы, состоящей из гидроксида или карбоната щелочных или щелочноземельных металлов, таких как натрий, калий и кальций.

Настоящее изобретение также включает в себя пролекарства, стереоизомеры и энантиомеры соединений формулы (I), описанной выше.

Используемый в настоящем описании термин "пролекарство" относится к агенту, который преобразуется в исходное лекарственное средство *in vivo* путем некоторого физиологического химического процесса (например, пролекарство при установлении физиологического pH преобразуется в желаемую лекарственную форму). Пролекарства часто используют потому, что в некоторых ситуациях они могут быть введены легче, чем исходное лекарственное средство. Они могут быть, например, биодоступными при пероральном введении, в то время как исходное лекарственное средство недоступно. Пролекарство также может иметь улучшенную растворимость в фармакологических композициях по сравнению с исходным лекарственным средством. Неограничивающим примером пролекарства может быть соединение настоящего изобретения, которое вводят в виде сложного эфира ("пролекарство") для облегчения прохождения через клеточную мембрану, где растворимость в воде не является преимуществом, но которое затем метаболически гидролизует, попадая внутрь клетки, где растворимость в воде является преимуществом.

Пролекарства могут обладать многими полезными свойствами. Например, пролекарство может быть более растворимым в воде, чем конечное лекарственное средство, тем самым облегчая внутривенное введение препарата. Пролекарство может также иметь более высокий уровень пероральной биодоступности по сравнению с конечным препаратом. После введения пролекарство ферментативно или химически расщепляется с высвобождением конечного лекарственного средства в крови или в ткани.

Сложноэфирные пролекарства соединений, описанных в настоящем документе, рассматриваются особо. Сложный эфир может быть образован из гидроксильной функциональной группы, присоединенной к соединению формулы (I), представленной выше, путем взаимодействия с карбоновой кислотой или аминокислотой. Без ограничения, сложный эфир может представлять собой алкиловый сложный эфир, ариловый сложный эфир или гетероарильный сложный эфир. Термин алкил имеет значение, обычно понимаемое специалистами в данной области, и относится к линейным, разветвленным или циклическим алкильным фрагментам. Сложные C₁₋₆ алкиловые эфиры особенно полезны, когда алкильная часть сложного эфира имеет от 1 до 6 атомов углерода и включает, без ограничения, метил, этил, пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, пентильные изомеры, гексильные изомеры, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, и их комбинации, имеющие от 1 до 6 атомов углерода.

Соединения настоящего изобретения согласно формуле (I) выше могут использоваться для лечения патологического состояния, возникающего в результате неконтролируемой активации и/или сверхэкспрессии GSK-3 β , выбранного из группы, включающей: (i) инсулинрезистентные нарушения; (ii) нейродегенеративные заболевания; (iii) расстройства настроения; (iv) шизофренические расстройства; (v) злокачественные нарушения; (vi) воспаление, (vii) остеопороз, (viii) гипертрофию сердца, (ix) эпилепсии и (x) невропатическую боль.

Преимущественно, инсулинрезистентные нарушения выбирают из группы, состоящей из диабета 2-го типа, синдрома X, ожирения и синдрома поликистоза яичников.

Преимущественно острые и хронические нейродегенеративные заболевания выбирают из группы, состоящей из болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и болезни Гентингтона.

Преимущественно расстройства настроения выбирают из группы, состоящей из биполярных расстройств, таких как биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимия и биполярное расстройство без дополнительных уточнений (BD-NOS), и депрессивных расстройств, таких как атипичная депрессия (AD), меланхолическая депрессия, психотическая большая депрессия (PMD), кататоническая депрессия, постродовая депрессия (PPD), сезонное аффективное расстройство (SAD), дистимия и депрессивное расстройство без дополнительных уточнений (DD-NOS).

Преимущественно, шизофренические расстройства выбирают из группы, состоящей из параноидальной шизофрении, дезорганизованной шизофрении, кататонической шизофрении, простой шизофрении, остаточной шизофрении и недифференцированной шизофрении.

Преимущественно злокачественные нарушения выбирают из группы, состоящей из рака предстательной железы, поджелудочной железы, яичников и колоректального рака, а также MLL-ассоциированного лейкоза.

Как правило, 1H-индазол-3-карбоксамидные соединения в соответствии с формулой (I), используемые в данном изобретении, вводятся в виде фармацевтической композиции.

Соответственно, дополнительный аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей по меньшей мере одно соединение формулы (I), как описано выше, и по меньшей мере один инертный фармацевтически приемлемый эксципиент.

Предпочтительно фармацевтическую композицию настоящего изобретения получают в виде подходящих лекарственных форм, содержащих эффективное количество по меньшей мере одного соединения

формулы (I), описанной выше, его соли с фармацевтически приемлемой органической или неорганической кислотой или основанием, или его пролекарства, и по меньшей мере один инертный фармацевтически приемлемый эксципиент.

Примерами подходящих лекарственных форм являются таблетки, капсулы, таблетки с покрытием, гранулы, растворы и сиропы для перорального введения; растворы, помада и мазь для местного применения; лечебные пластыри для трансдермального введения; суппозитории для ректального введения и инъекционные стерильные растворы.

Другими подходящими лекарственными формами являются формы с замедленным высвобождением и формы на основе липосом для перорального, инъекционного или трансдермального введения.

Как описано в данном документе, фармацевтическая композиция настоящего изобретения содержит соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым эксципиентом, который, в контексте данного документа, включает в себя любые возможные растворители, разбавители или другие носители, вспомогательные вещества для диспергирования или суспендирования, поверхностно-активные агенты, изотонические агенты, загустители или эмульгирующие агенты, консерванты, твердые связующие, смазывающие вещества и тому подобное, в зависимости от конкретной желательной лекарственной формы.

Некоторые примеры материалов, которые могут служить в качестве фармацевтически приемлемого эксципиента, включают, без ограничения, сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлозу и ее производные, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; эксципиенты, такие как масло какао и воски для суппозиторий; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло; сафлоровое масло; кунжутное масло; оливковое масло; кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные вещества, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; альгиновую кислоту; апирогенную воду; изотонический физиологический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт и фосфатные буферные растворы, другие нетоксичные совместимые смазочные материалы, такие как лаурилсульфат натрия и стеарат магния, красители, агенты высвобождения, агенты, образующие покрытия, подсластители, придающие вкус и запах агенты, консерванты и антиоксиданты.

Термин "фармацевтически приемлемый" и "физиологически приемлемый" предназначены для обозначения, без какого-либо конкретного ограничения, любого материала, подходящего для получения фармацевтической композиции для введения живому существу.

Лекарственные формы могут также содержать другие обычно используемые ингредиенты, такие как: консерванты, стабилизаторы, поверхностно-активные вещества, буферы, соли для регулирования осмотического давления, эмульгаторы, подсластители, красители, ароматизаторы и тому подобное.

Количество 1Н-индазол-3-карбоксамидов в соответствии с формулой (I) или его фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли в фармацевтической композиции по настоящему изобретению может изменяться в широком диапазоне в зависимости от известных факторов, например, от типа патологии, тяжести заболевания, массы тела пациента, лекарственной формы, выбранного пути введения, количества введений в день и эффективности выбранного 1Н-индазол-3-карбоксамидного соединения в соответствии с формулой (I). Тем не менее, специалист в данной области может легко определить оптимальное количество по стандартной методике.

Как правило, количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой кислотной-аддитивной соли в фармацевтической композиции по настоящему изобретению будет таким, чтобы обеспечить уровень введения от 0,0001 до 100 мг/кг/день. Предпочтительно, уровень введения составляет от 0,001 до 50 мг/кг/день и еще более предпочтительно от 0,01 до 10 мг/кг/день.

Как будет понятно специалисту в данной области, могут потребоваться более низкие или более высокие дозы, чем указанные выше. Конкретная дозировка и режимы лечения для любого конкретного пациента будут зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол, рацион, время введения, скорость выведения, комбинацию лекарственных средств, тяжесть и течение заболевания, а также предрасположенность пациента к заболеванию и мнение лечащего врача.

Фармацевтические композиции данного изобретения можно вводить перорально, парентерально, с помощью ингаляционного спрея, местно, ректально, назально, буккально, вагинально или через имплантированный резервуар. Термин "парентеральный" в данном описании включает методики подкожного, внутрикожного, внутривенного, внутримышечного, внутрисуставного, внутрисиновиального, внутригрудного, интратекального, внутриочагового и внутричерепного введения или вливания.

Фармацевтические композиции данного изобретения также можно вводить с помощью назального аэрозоля или ингаляции или доставлять путем имплантации (например, хирургическим путем), например, с помощью имплантируемого или постоянного устройства, такого как стент.

Лекарственные формы фармацевтической композиции настоящего изобретения могут быть получены способами, которые известны химику-фармацевту, и включают смешивание, гранулирование, пресование, растворение, стерилизацию и тому подобное.

Специалист в данной области имеет хорошо известную литературу о гетероциклических и других

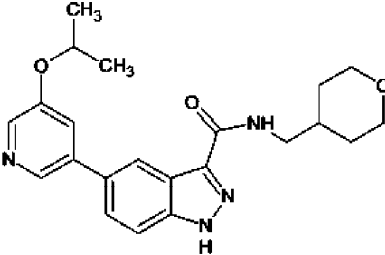
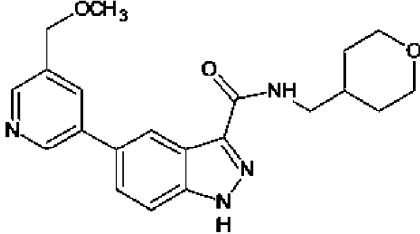
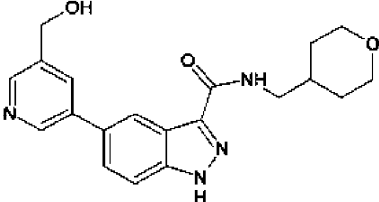
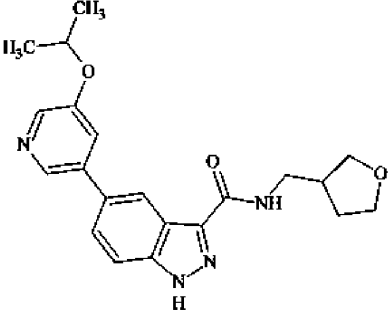
релевантных химических превращениях, технологиях извлечения и очистки, на которые можно опираться, в сочетании с информацией, содержащейся в приведенных ниже примерах, для руководства по стратегиям синтеза, защитным группам и другим материалам и способам, применимым для синтеза, извлечения и характеристики соединений данного изобретения, включая соединения, содержащие различные варианты выбора для R_a, Y и R_b.

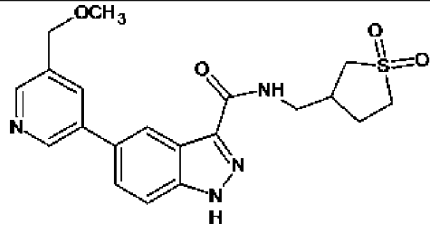
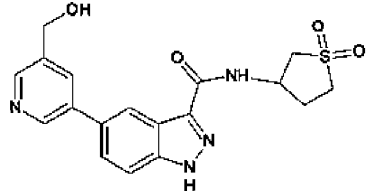
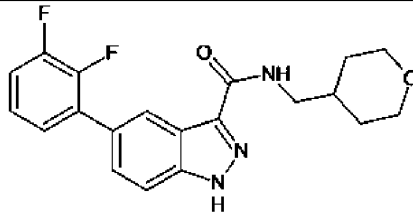
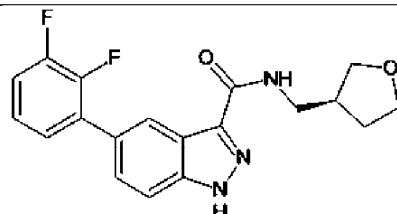
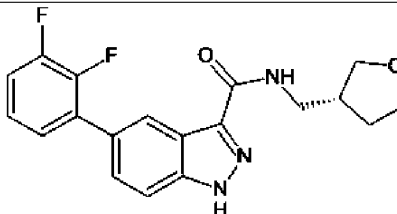
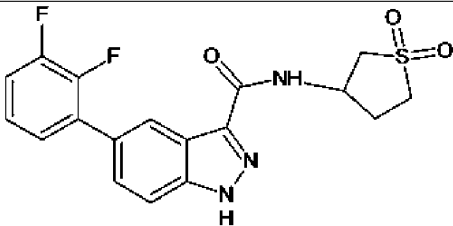
Для получения описанных здесь соединений могут быть использованы различные синтетические подходы, включая подходы, схематически представленные ниже. Специалисту в данной области будет очевидно, что в этих подходах можно использовать защитные группы. "Защитные группы" представляют собой фрагменты, которые используются для временного блокирования химической реакции в потенциально реакционноспособном участке (например, амине, гидроксиде, тиоле, альдегиде и т.д.) таким образом, что реакция может быть проведена селективно на другом участке в многофункциональном соединении. В предпочтительных вариантах осуществления защитная группа реагирует селективно с хорошим выходом с образованием защищенного субстрата, который подходит для запланированных реакций; защитная группа должна быть избирательно удаляемой с хорошим выходом легкодоступными, предпочтительно нетоксичными реагентами, которые не оказывают чрезмерного воздействия на другие присутствующие функциональные группы; защитная группа предпочтительно образует легко отделяемое производное (более предпочтительно без образования новых стереогенных центров); и защитная группа предпочтительно имеет минимум дополнительных функций, чтобы избежать усложнения других участков реакции. В данной области известно большое количество защитных групп и стратегий, реагентов и условий их развертывания и удаления.

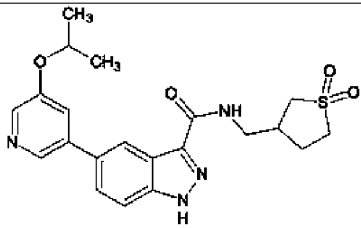
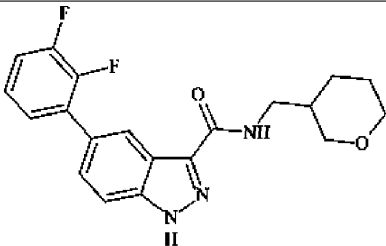
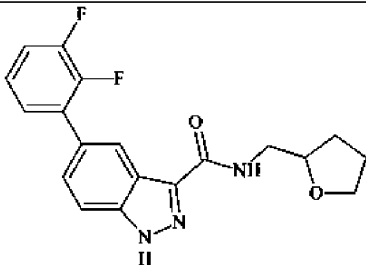
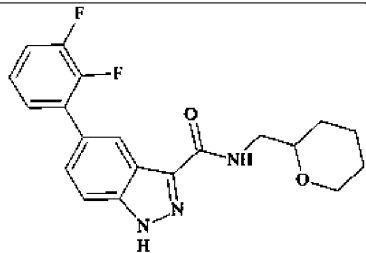
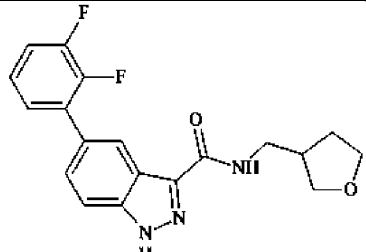
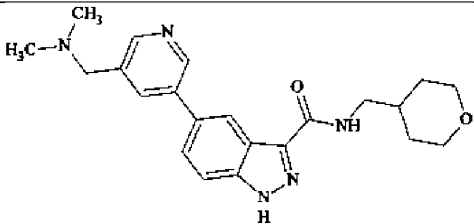
Также можно выбрать реагенты, обогащенные желаемым изотопом, например, тритием вместо водорода, для образования соединений данного изобретения, содержащих такой изотоп (изотопы). Соединения, содержащие тритий вместо водорода в одном или нескольких местах или содержащие различные изотопы С, N, P и O, охватываются данным изобретением и могут быть использованы, например, для изучения метаболизма и/или распределения в тканях соединений, или для изменения скорости или пути метаболизма или других аспектов биологического функционирования. Соединения данного изобретения можно синтезировать, используя описанные ниже способы, наряду со способами синтеза, известными в области синтетической органической химии, или путем их вариации, как будет понятно специалистам в данной области. Предпочтительные способы включают, без ограничения, способы, описанные ниже. Реакции проводят в растворителе, соответствующем используемым реагентам и материалам и подходящем для осуществления превращения. Специалистам в области органического синтеза будет понятно, что функциональные группы, имеющиеся в молекуле, должны быть совместимыми с предполагаемыми превращениями. Иногда потребуется некоторая оценка, чтобы модифицировать порядок стадий синтеза или выбрать одну конкретную технологическую схему относительно другой для получения желаемого соединения по изобретению.

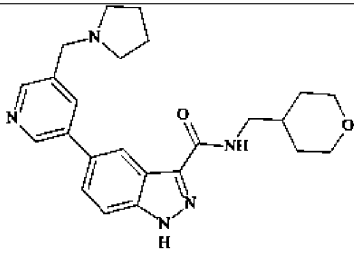
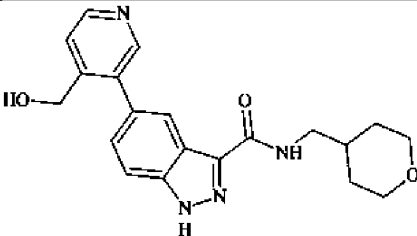
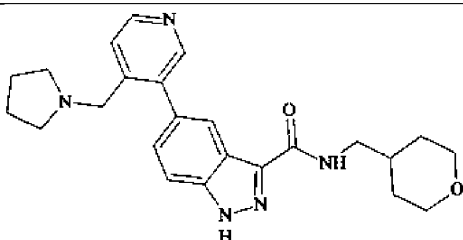
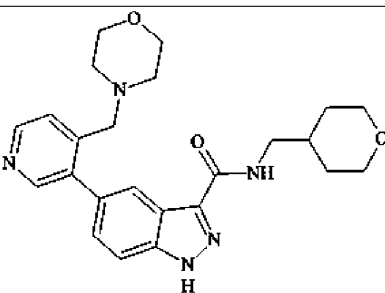
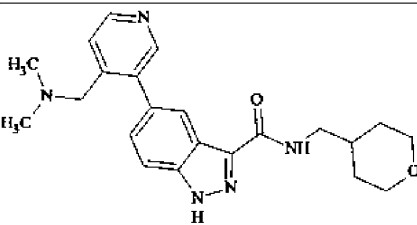
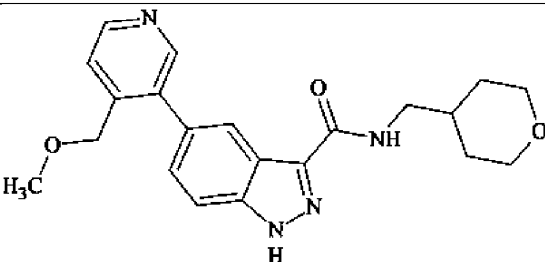
Неограничивающие примеры соединений формулы (I) в соответствии с настоящим изобретением представлены в следующей табл. А.

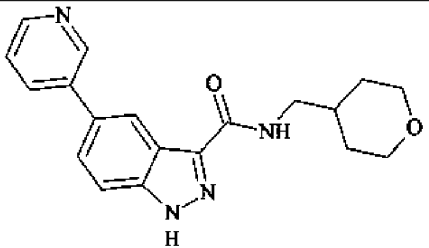
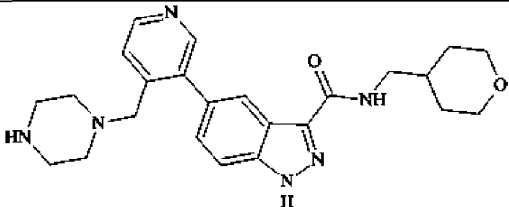
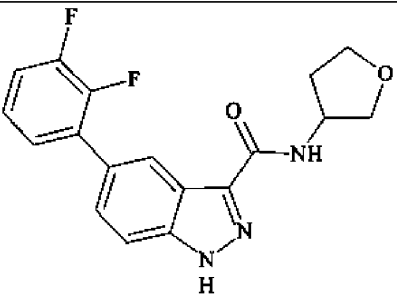
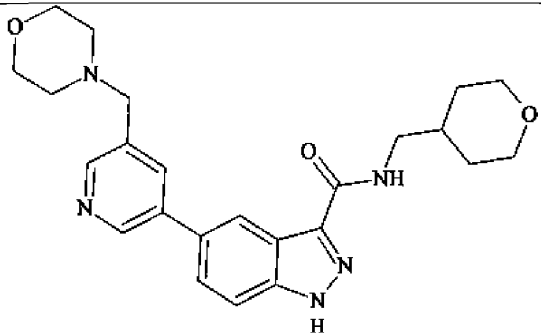
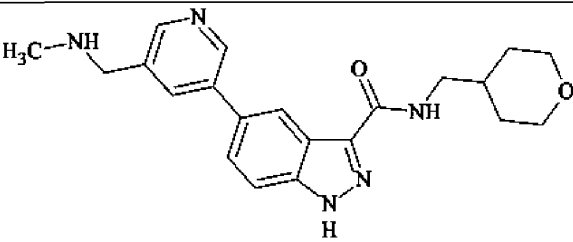
Таблица А

Пример	Структурная формула
1	
2	
3	
4	

5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	
12	
13	
14	
15	
16	

17	
18	
19	
20	
21	
22	

23	
24	
25	
27	
28	

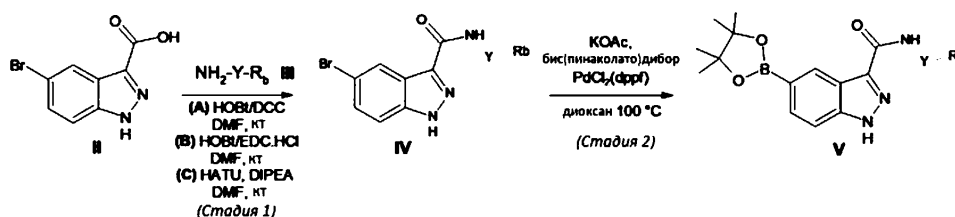
Экспериментальная часть

¹H-ЯМР спектроскопия: внутренний стандарт - тетраметилсилан; ДМСО-d₆ -дейтерированный диметилсульфоксид; (с) - синглет; (д) - дублет; (т) - триплет; (ушир.) - уширенный; (дд) - двойной дублет; (дт) - двойной триплет; (ддд) - двойной двойной дублет; (дтд) - двойной тройной дублет; (м) - мультиплет; J - константа взаимодействия; δ - химический сдвиг (в м.д.).

Получение соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) могут быть получены путем химических превращений, представленных в общих методиках А, В, С и D, описанных в данном документе.

Общая методика А: Синтез промежуточных соединений IV и V.



Стадия 1.

Способ (А): HOBT (1,1 экв.) и DCC (1,07 экв.) добавляли к раствору 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (II, 1 экв.) в DMF при 0°C. Через 1 ч добавляли раствор соответствующего амина (III, 1,2 экв.) при той же температуре. Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и оставляли до достижения комнатной температуры в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ/МС. Затем смесь концентрировали и разбавляли EtOAc, промывали 2 н. водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, имеющего общую формулу IV. При необходимости проводили очистку флэш-хроматографией.

Способ (В): Смесь 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты (II, 1 экв.), подходящего амина (III, 1-1,2 экв.), HOBT (1,2 экв.) и EDC·HCl (1,2 экв.) в DMF перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ/МС. Смесь концентрировали, а затем разбавляли EtOAc. Раствор промывали 2 н. водным раствором NaOH и насыщенным соевым раствором. Органическую фазу сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, имеющего общую формулу IV. При необходимости проводили очистку флэш-хроматографией.

Способ (С): К раствору 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновой кислоты II (1 экв.) в сухом DMF в атмосфере Ar добавляли подходящий амин (III, 1,2 экв.), DIPEA (4,5 экв.) и HATU (1,2 экв.). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи растворитель выпаривали при пониженном давлении. Остаток разбавляли DCM и промывали водой. Водный слой экстрагировали DCM. Объединенные органические слои сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, имеющего общую формулу IV. При необходимости проводили очистку флэш-хроматографией.

5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVa).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (А), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,1 г, 0,415 ммоль), (тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метанамин (IIIa, 0,055 г, 0,481 ммоль), HOBT (0,062 г, 0,456 ммоль), DCC (0,092 г, 0,444 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,11 г указанного в заголовке продукта. Выход=69%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 338,1 [M-H]⁺.

5-бром-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVb). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,3 г, 1,245 ммоль), 3-аминотетрагидротиофен-1,1-диоксид (IIIb, 0,168 г, 1,245 ммоль), HOBT (0,202 г, 1,494 ммоль), EDC·HCl (0,286 г, 1,494 ммоль). Неочищенное вещество (0,22 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=49%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 359,9 [M-H]⁺.

5-бром-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVc).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,2 г, 0,830 ммоль), (тетрагидрофуран-2-ил)метанамин (IIIc, 0,084 г, 0,830 ммоль), HOBT (0,135 г, 0,996 ммоль), EDC·HCl (0,191 г, 0,996 ммоль). Неочищенное вещество (0,16 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=59%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 326,0 [M-H]⁺.

5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVd). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,2 г, 0,830 ммоль), (тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метанамин (IIIд, 0,096 г, 0,830 ммоль), HOBT (0,135 г, 0,996 ммоль), EDC·HCl (0,191 г, 0,996 ммоль). Неочищенное вещество (0,15 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=40%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 340,0 [M-H]⁺.

5-бром-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVe).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,2 г, 0,830 ммоль), (тетрагидрофуран-3-ил)метанамин (IIIe, 0,084 г, 0,830 ммоль), HOBT (0,135 г, 0,996 ммоль), EDC·HCl (0,191 г, 0,996 ммоль). Неочищенное вещество (0,27 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=29%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 326,0 [M-H]⁺.

5-бром-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVf). Указанное в заголовке соеди-

нение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,3 г, 1,245 ммоль), тетрагидрофуран-3-амин (IIIg, 0,108 г, 1,245 ммоль), НОВt (0,20 г, 1,494 ммоль), EDC·HCl (0,29 г, 1,494 ммоль). Неочищенное вещество (0,30 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=77%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 311,1 [M-H]⁺.

5-бром-N-(тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVg).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,4 г, 1,66 ммоль), гидрохлорид тетрагидро-2Н-пиран-3-амина (IIIg, 0,274 г, 1,991 ммоль), НОВt (0,27 г, 1,991 ммоль), EDC·HCl (0,38 г, 1,991 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, циклогексан/EtOAc), с получением 0,13 г указанного в заголовке продукта. Выход=21%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 326,0 [M-H]⁺.

5-бром-N-[(1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-3-ил)метил]-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVh). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 1, способ (С), используя 5-бром-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (II, 0,25 г, 1,3 ммоль), 3-(аминометил)-1λ⁶-тиолан-1,1-дион (IIIh, 0,23 г, 1,991 ммоль), DIPEA (0,98 мл, 5,6 ммоль) и НАТУ (0,47 г, 1,3 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH), с получением 0,23 г указанного в заголовке продукта. Выход=60%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 371 [M-H]⁺.

Стадия 2.

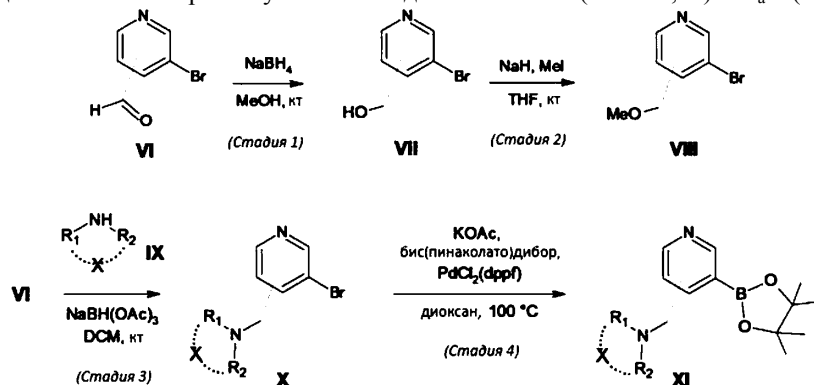
Смесь соединения IV (1 экв.), бис(пинаколато)дибора (3 экв.) и КОAc (2 экв.) в 1,4-диоксане сначала дегазировали потоком N₂ в течение 10 мин и затем добавляли PdCl₂(dppf) (0,2 экв.). После повторной продувки N₂ смесь перемешивали при 100°C в течение ночи, затем разбавляли MeOH и фильтровали через целит для удаления нерастворимых твердых веществ. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения общей формулы V.

N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Va). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, используя 5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVa, 1,5 г, 4,4 ммоль), бис(пинаколато)дибор (3,4 г, 13 ммоль), КОAc (0,87 г, 8,9 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,65 г, 0,89 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,77 г указанного в заголовке продукта. Выход=45%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 326,1 [M-H]⁺.

N-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Vb). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, используя 5-бром-N-(1,1-диоксидотетрагидро-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVb, 0,2 г, 0,6 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,4 г, 1,7 ммоль), КОAc (0,11 г, 1,2 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,08 г, 0,1 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,23 г указанного в заголовке продукта. Выход=100%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 406,1 [M-H]⁺.

N-[(1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-3-ил)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Vc). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой А, стадия 2, используя 5-бром-N-[(1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-3-ил)метил]-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVh, 0,2 г, 0,6 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,4 г, 1,7 ммоль), КОAc (0,11 г, 1,2 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,08 г, 0,1 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,24 г указанного в заголовке продукта. Выход=100%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 420,1 [M-H]⁺.

Общая методика В: Синтез промежуточных соединений Ra-Br (VI-VIII, X) и Ra-B(OR)₂ (XI).



Стадия 1.

К раствору соответствующего бромпиридин-карбальдегида (VI, 1 экв.) в MeOH порциями добавляли NaBH₄ (2 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. По истечении этого времени добавляли воду и смесь концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли водой и экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпари-

вали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, имеющего общую формулу VII, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

(5-бромпиридин-3-ил)метанол (VIIa). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 1, используя 5-бромпиридин-3-карбальдегид (VIa, 0,25 г, 1,34 ммоль), NaBH₄ (0,10 г, 2,69 ммоль). Неочищенное вещество (0,15 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=60%.

(3-бромпиридин-4-ил)метанол (VIIb). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 1, используя 3-бромпиридин-4-карбальдегид (VIb, 0,25 г, 1,34 ммоль), NaBH₄ (0,10 г, 2,69 ммоль). Неочищенное вещество (0,17 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=69%.

Стадия 2.

К раствору соответствующего бромпиридинметанола (VII, 1 экв.) в THF добавляли NaH 60% (2 экв.) при 0°C. Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. По истечении этого времени добавляли MeI (1,2 экв.) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли водой и экстрагировали Et₂O. Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, имеющего общую формулу VIII, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

3-бром-5-(метоксиметил)пиридин (VIIIa). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 2, используя (5-бромпиридин-3-ил)метанол (VIIa, 0,15 г, 0,81 ммоль), NaH 60% (0,06 г, 1,62 ммоль), MeI (0,06 мл, 0,97 ммоль). Неочищенное вещество (0,12 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=70%.

3-бром-4-(метоксиметил)пиридин (VIIIb). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 2, используя (3-бромпиридин-4-ил)метанол (VIIb, 0,17 г, 0,92 ммоль), NaH 60% (0,07 г, 1,84 ммоль), MeI (0,07 мл, 1,10 ммоль). Неочищенное вещество (0,12 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=62%.

Стадия 3.

Раствор соответствующего бромпиридин-карбальдегида (VI, 1 экв.) и амина (IX, 1-5 экв.) в DCM перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. По истечении этого времени добавляли NaBH(OAc)₃ (1,5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцию контролировали с помощью ВЭЖХ/МС. Остаток разбавляли 1 н. водным раствором NaOH, перемешивали в течение 1 ч и экстрагировали DCM. Объединенные органические фазы сушили над безводным MgSO₄, фильтровали и выпаривали при пониженном давлении с получением промежуточного соединения, имеющего общую формулу X, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

1-(5-бромпиридин-3-ил)-N, N-диметилметанамин (Xa). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 5-бромпиридин-3-карбальдегид (VIa, 0,25 г, 1,34 ммоль), диметиламин (IXa, 0,064 г, 1,41 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,43 г, 2 ммоль). Неочищенное вещество (0,24 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=83%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 217,0 [M-H]⁺.

3-бром-5-[(пирролидин-1-ил)метил]пиридин (Xb). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 5-бромпиридин-3-карбальдегид (VIa, 0,25 г, 1,34 ммоль), пирролидин (IXb, 0,10 г, 1,41 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,43 г, 2 ммоль). Неочищенное вещество (0,29 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=89%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 243,0 [M-H]⁺.

3-бром-4-[(пирролидин-1-ил)метил]пиридин (Xc). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 3-бромпиридин-4-карбальдегид (VIb, 0,25 г, 1,34 ммоль), пирролидин (IXb, 0,12 г, 1,74 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,43 г, 2 ммоль). Неочищенное вещество (0,32 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=73%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 243,0 [M-H]⁺.

4-[(3-бромпиридин-4-ил)метил]морфолин (Xd). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 3-бромпиридин-4-карбальдегид (VIb, 0,25 г, 1,34 ммоль), морфолин (IXc, 0,15 г, 1,74 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,43 г, 2 ммоль). Неочищенное вещество (0,37 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=99%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 258,9 [M-H]⁺.

1-(3-бромпиридин-4-ил)-N,N-диметилметанамин (Xe). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 3-бромпиридин-4-карбальдегид (VIb, 0,5 г, 2,69 ммоль), диметиламин (IXa, 6,72 мл, 13,44 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,86 г, 4 ммоль). Неочищенное вещество (0,56 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=82%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 217,0 [M-H]⁺.

Трет-бутил-4-[(3-бромпиридин-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилат (Xf).

Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 3-бромпиридин-4-карбальдегид (VIb, 0,25 г, 1,34 ммоль), N-Вос-пиперазин (IXd, 0,25 г, 1,34 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,12 г, 2,02 ммоль). Неочищенное вещество (0,36 г) использовали на следующей стадии без

дополнительной очистки. Выход=76%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z : 358,1 [M-H]⁺.

4-((5-бромпиридин-3-ил) метил) морфолин (Xg). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 5-бромпиридин-3-карбальдегид (VIa, 0,25 г, 1,34 ммоль), морфолин (IXc, 0,12 г, 1,34 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,43 г, 2 ммоль). Неочищенное вещество (0,32 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=78%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z : 258,9 [M-H]⁺.

1-(5-бромпиридин-3-ил)-N-метилметанами́н (Xh). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 3, используя 5-бромпиридин-3-карбальдегид (VIa, 0,25 г, 1,34 ммоль), метанами́н (IXe, 0,63 г, 6,72 ммоль), NaBH(OAc)₃ (0,43 г, 2 ммоль). Неочищенное вещество (0,085 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=99%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z : 202,0 [M-H]⁺.

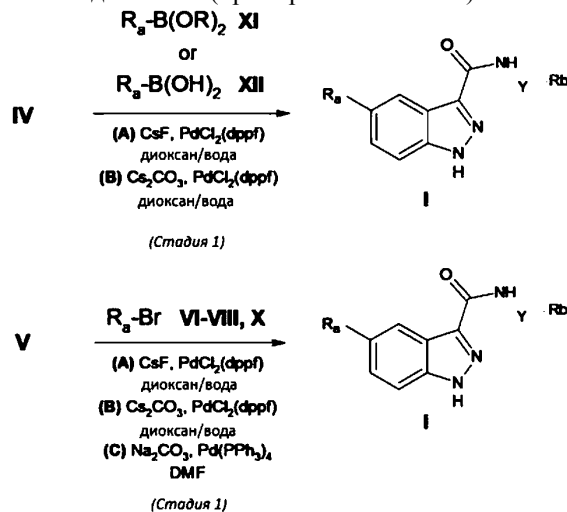
Стадия 4.

Смесь соединения X (1 экв.), бис(пинаколато)дибора (1,5 экв.) и KOAc (3 экв.) в 1,4-диоксане помешали в пробирку Шленка. Полученную смесь дегазировали N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли PdCl₂(dppf) (0,2 экв.) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Конверсию проверяли с помощью ВЭЖХ/МС. Смесь разбавляли EtOAc/MeOH, и нерастворимые твердые вещества удаляли фильтрованием через целит. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения общей формулы XI.

Трет-бутил-4-{{3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-4-ил}метил}пиперазин-1-карбоксилат (XIa). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 4, используя трет-бутил-4-{{3-(бромпиридин-4-ил)метил}пиперазин-1-карбоксилат (Xf, 2,5 г, 7,02 ммоль), бис(пинаколато)дибор (2,67 г, 10,53 ммоль), KOAc (2,06 г, 21,05 ммоль), PdCl₂(dppf) (1,14 г, 1,40 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, CHCl₃/MeOH), с получением 1,23 г указанного в заголовке продукта. Выход=50%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z : 404,1 [M-H]⁺.

4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)метил)морфолин (XIb). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой В, стадия 4, используя 4-((5-бромпиридин-3-ил)метил)морфолин (Xg, 0,317 г, 1,23 ммоль), бис(пинаколато)дибор (0,626 г, 2,47 ммоль), KOAc (0,242 г, 2,47 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,201 г, 0,25 ммоль). Неочищенное вещество (0,827 г) использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Выход=99%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z : 305,0 [M-H]⁺.

Общая методика С: Синтез соединений I (примеры 1-11 и 13-28).



Стадия 1.

Способ (A): Смесь подходящего промежуточного соединения IV или V (1 экв.), промежуточного соединения R_a-B(OR)₂ (XI, 2 экв.), R_a-B(OH)₂ (XII, 2 экв.) или R_a-Br (VI-VIII, X, 1,2-2 экв.) и CsF (2 экв.) в 1,4-диоксане и воде (4:1) помещали в пробирку Шленка. Полученную смесь дегазировали N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли PdCl₂(dppf) (0,05-0,2 экв.) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Конверсию проверяли с помощью ВЭЖХ/МС. Смесь разбавляли MeOH и затем нерастворимые твердые вещества удаляли фильтрованием через целит. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией с получением конечного соединения, имеющего общую формулу I.

Способ (B): Смесь подходящего промежуточного соединения IV или V (1 экв.), промежуточного соединения R_a-B(OH)₂ (XII, 1,3-4 экв.) или R_a-Br (VI-VIII, X, 1,1 экв.) и Cs₂CO₃ (1,3-4 экв.) в смеси 1,4-диоксан/вода (4:1) помещали в пробирку Шленка. Полученную смесь дегазировали N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли PdCl₂(dppf) (0,08-0,25 экв.) и смесь нагревали в микроволновом реакторе при 130°C в течение 15 мин. Конверсию проверяли с помощью ВЭЖХ/МС. Смесь разбавляли EtOAc/MeOH, и затем нерастворимые твердые вещества удаляли фильтрованием через целит. Растворитель выпаривали при

пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией с получением конечного соединения, имеющего общую формулу I.

Способ (С): Смесь подходящего промежуточного соединения IV или V (1 экв.), промежуточного соединения R_a-B(OH)₂ (XII, 2 экв.) или R_a-Br (VI-VIII, X, 1,1 экв.) и водного 2 н. раствора Na₂CO₃ (1,1 экв.) в DMF помещали в пробирку Шленка. Полученную смесь дегазировали N₂ в течение 10 мин. Затем добавляли Pd(PPh₃)₄ (0,05 экв.) и смесь нагревали при 100°C в течение ночи. Конверсию проверяли с помощью ВЭЖХ/МС. Смесь разбавляли EtOAc/MeOH, и затем нерастворимые твердые вещества удаляли фильтрованием через целит. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали флэш-хроматографией с получением конечного соединения, имеющего общую формулу I.

5-(5-изопропоксипиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 1). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя 5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVa, 0,1 г, 0,296 ммоль), (5-изопропоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (XIa, 0,080 г, 0,44 ммоль), CsF (0,09 г, 0,59 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,024 г, 0,030 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,07 г указанного в заголовке продукта. Выход=63%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 395,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,77 (с, 1H), 8,65 (с, 1H), 8,54-8,50 (м, 1H), 8,47-8,44 (м, 1H), 7,88-7,82 (м, 1H), 7,82-7,77 (м, 1H), 5,07-4,98 (м, 1H), 4,01-3,92 (м, 2H), 3,47-3,36 (м, 4H), 2,00-1,90 (м, 1H), 1,77-1,69 (м, 2H), 1,47 (д, J=6,0 Гц, 6H), 1,45-1,33 (м, 2H).

5-(5-(метоксиметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 2). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,2 г, 0,29 ммоль), 3-бром-5-(метоксиметил)пиридин (VIIIa, 0,12 г, 0,57 ммоль), CsF (0,087 г, 0,57 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,012 г, 0,014 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN), с получением 0,015 г указанного в заголовке продукта. Выход=13%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 381,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,54-8,47 (м, 2H), 8,13 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,80-7,68 (м, 2H), 4,59 (с, 2H), 3,95 (дд, J=11,5 Гц, 2,6 Гц, 2H), 3,46 (с, 3H), 3,45-3,38 (м, 2H), 3,35 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,99-1,88 (м, 1H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 2H).

5-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 3). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,1 г, 0,26 ммоль), (5-бромпиридин-3-ил)метанол (VIIa, 0,098 г, 0,52 ммоль), CsF (0,079 г, 0,52 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,019 г, 0,026 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN), с получением 0,013 г указанного в заголовке продукта. Выход=13%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 367,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,78 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,52 (м, 2H), 8,14 (м, 1H), 7,73 (м, 2H), 4,76 (с, 2H), 3,96 (дд, J=11,2 и 2,8 Гц, 2H), 3,42 (тд, J=12,0 и 2,4 Гц, 2H), 3,36 (д, J=7,2 Гц, 2H), 1,94 (м, 1H), 1,73 (дд, J=12,3 и 2,0 Гц, 2H), 1,38 (м, 2H).

5-(5-изопропоксипиридин-3-ил)-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 4). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя 5-бром-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVe, 0,140 г, 0,40 ммоль), (5-изопропоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (XIa, 0,136 г, 0,50 ммоль), CsF (0,131 г, 1,1 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,076 г, 0,1 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,1 г указанного в заголовке продукта. Выход=52%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 380,4 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 10,67 (с, 1H), 8,65 (дд, J=1,7, 0,9 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,30 (д, J=2,7 Гц, 1H), 7,71 (дд, J=8,8, 1,7 Гц, 1H), 7,63 (дд, J=8,8, 0,9 Гц, 1H), 7,55-7,47 (м, 1H), 7,33 (д, J=6,1 Гц, 0H), 4,73 (дкв, J=12,1, 6,1 Гц, 1H), 4,05-3,87 (м, 2H), 3,82 (тд, J=8,2, 6,9 Гц, 1H), 3,71 (дд, J=8,8, 5,2 Гц, 1H), 3,69-3,47 (м, 2H), 2,76-2,65 (м, 1H), 2,22-2,06 (м, 2H), 1,78 (тд, J=12,8, 6,9 Гц, 2H), 1,42 (д, J=6,1 Гц, 6H).

5-(5-(метоксиметил)пиридин-3-ил)-N-((1,1-диоксидотетрагидропиридин-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 5). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-[(1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-3-ил)метил]-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Vc, 0,23 г, 0,6 ммоль), 3-бром-5-(метоксиметил)пиридин (VIIIa, 0,12 г, 0,57 ммоль), CsF (0,172 г, 1,1 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,083 г, 0,2 ммоль). Неочищенное вещество очищали хроматографией с обращенной фазой (C18, HCOOH/ACN). Полученную соль муравьиной кислоты растворяли в H₂O, промывали AcOEt и водный слой подщелачивали водным 10% раствором NaHCO₃. Осадок отфильтровывали, промывали H₂O и Et₂O с получением 0,080 г указанного в заголовке продукта. Выход=26%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 415,12 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,74 (с, 1H), 8,84 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,74 (т, J=6,1 Гц, 1H), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,02 (т, J=2,2 Гц, 1H), 7,78 (кв, д, J=8,8, 1,3 Гц, 2H), 4,56 (с, 2H), 3,49-3,41 (м, 2H), 3,37 (с, 3H), 3,24-3,15 (м, 2H), 3,13-3,01 (м, 1H), 2,92 (дд, J=13,2, 9,2 Гц, 1H), 2,80-2,68 (м, 1H), 2,29-2,18 (м, 1H), 1,98-1,79 (м,

1Н).

5-(5-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 6). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-(1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-3-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Vb, 0,23 г, 0,6 ммоль), (5-бромпиридин-3-ил)метанол (VIIa, 0,12 г, 0,60 ммоль), CsF (0,172 г, 1,1 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,083 г, 0,2 ммоль). Неочищенное вещество очищали хроматографией с обращенной фазой (C18, HCOOH/ACN). Полученную соль муравьиной кислоты растворяли в H₂O, промывали AcOEt и водный слой подщелачивали водным 10% раствором NaHCO₃. Осадок отфильтровывали, промывали H₂O и Et₂O с получением 0,060 г указанного в заголовке продукта. Выход=26%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 387,1 [M-H]⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,83 (с, 1Н), 8,90 (д, J=7,8 Гц, 1Н), 8,80 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 8,53 (д, J=1,9 Гц, 1Н), 8,44 (с, 1Н), 8,03 (д, J=2,3 Гц, 1Н), 7,79 (д, J=3,0 Гц, 2Н), 5,43 (д, J=6,3 Гц, 1Н), 4,79 (р, J=7,7 Гц, 1Н), 4,65 (д, J=4,6 Гц, 2Н), 3,57-3,40 (м, 2Н), 3,28-3,15 (м, 2Н), 2,39-2,24 (м, 2Н).

5-(2,3-дифторфенил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 7). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVa, 0,107 г, 0,316 ммоль), 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (XIb, 0,200 г, 1,266 ммоль), Cs₂CO₃ (0,412 г, 1,266 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,058 г, 0,079 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, циклогексан/EtOAc) с получением 0,016 г указанного в заголовке продукта. Выход=14%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 372,1 [M-H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,69 (ушир. с, 1Н), 8,45-8,48 (м, 1Н), 8,33 (ушир. с, 1Н), 7,70-7,73 (м, 1Н), 7,58-7,61 (м, 1Н), 7,36-7,47 (м, 2Н), 7,28-7,33 (м, 1Н), 3,80-3,84 (2Н, м), 3,17-3,26 (м, 4Н), 1,79-1,88 (м, 1Н), 1,56-1,59 (м, 2Н), 1,14-1,24 (м, 2Н).

5-(2,3-дифторфенил)-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 10). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-N-(1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVb, 0,22 г, 0,614 ммоль), 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (XIb, 0,194 г, 1,228 ммоль), Cs₂CO₃ (0,400 г, 1,228 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,045 г, 0,061 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, циклогексан/EtOAc) с получением 0,072 г указанного в заголовке продукта. Выход=28,5%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 392,0 [M-H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,83 (ушир. с, 1Н), 8,86-8,88 (м, 1Н), 8,33 (ушир. с, 1Н), 7,73-7,76 (м, 1Н), 7,60-7,63 (м, 1Н), 7,28-7,47 (м, 3Н), 4,73-4,82 (м, 1Н), 3,44-3,52 (м, 1Н), 3,34-3,40 (м, 1Н), 3,16-3,23 (м, 2Н), 2,38-2,44 (м, 1Н), 2,26-2,33 (м, 1Н).

5-(5-изопропоксипиридин-3-ил)-N-((1,1-диоксидотетрагидротиофен-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 11). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя 5-бром-N-[(1,1-диоксо-1λ⁶-тиолан-3-ил)метил]-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVh, 0,200 г, 0,50 ммоль), (5-изопропоксипиридин-3-ил)бороновую кислоту (XIa, 0,170 г, 0,60 ммоль), CsF (0,163 г, 1,1 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,094 г, 0,1 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,1 г указанного в заголовке продукта. Выход=48%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 429,4 [M-H]⁺. ¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,75 (с, 1Н), 8,75 (т, J=6,1 Гц, 1Н), 8,44 (дд, J=12,4, 1,6 Гц, 2Н), 8,27 (д, J=2,7 Гц, 1Н), 7,86-7,69 (м, 2Н), 7,66-7,52 (м, 1Н), 4,87 (р, J=6,1 Гц, 1Н), 3,46 (тд, J=6,5, 2,1 Гц, 2Н), 3,29-3,17 (м, 2Н), 3,15-3,01 (м, 1Н), 2,93 (дд, J=13,2, 9,3 Гц, 1Н), 2,83-2,67 (м, 1Н), 2,31-2,16 (м, 1Н), 1,99-1,80 (м, 1Н), 1,34 (д, J=6,0 Гц, 6Н).

5-(2,3-дифторфенил)-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 13). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-N-((тетрагидрофуран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVc, 0,158 г, 0,487 ммоль), 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (XIb, 0,154 г, 0,975 ммоль), Cs₂CO₃ (0,318 г, 0,975 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,036 г, 0,049 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, циклогексан/EtOAc) с получением 0,060 г указанного в заголовке продукта. Выход=31%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 358,1 [M-H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 13,72 (ушир. с, 1Н), 8,33 (ушир. с, 1Н), 8,25-8,28 (м, 1Н), 7,71-7,74 (м, 1Н), 7,58-7,61 (м, 1Н), 7,36-7,47 (м, 2Н), 7,28-7,33 (м, 1Н), 3,98-4,04 (м, 1Н), 3,74-3,80 (м, 1Н), 3,59-3,64 (м, 1Н), 3,33-3,36 (м, 2Н), 1,75-1,93 (м, 3Н), 1,58-1,66 (м, 1Н).

5-(2,3-дифторфенил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 14). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-2-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVd, 0,141 г, 0,417 ммоль), 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (XIb, 0,132 г, 0,834 ммоль), Cs₂CO₃ (0,27 г, 0,834 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,031 г, 0,042 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, циклогексан/EtOAc) с получением 0,019 г указанного в заголовке продукта. Выход=12%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 372,1 [M-H]⁺. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆): δ 8,35 (ушир. с, 1Н), 8,18-8,21 (м, 1Н), 7,73-7,75 (м, 1Н), 7,60-7,63 (м, 1Н), 7,36-7,48 (м, 2Н), 7,30-7,35 (м, 1Н), 3,87-3,90 (м, 1Н), 3,45-3,51 (м, 2Н), 3,27-3,30 (м, 2Н), 1,74-1,81 (м, 1Н), 1,61-1,64 (м, 1Н), 1,42-1,48 (м, 3Н), 1,16-1,25 (м, 1Н).

5-(2,3-дифторфенил)-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 15). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (В),

используя 5-бром-N-((тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (IVe, 0,269 г, 0,830 ммоль), 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (XIb, 0,262 г, 1,660 ммоль), Cs₂CO₃ (0,541 г, 1,660 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,061 г, 0,083 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, циклогексан/EtOAc) с получением 0,015 г указанного в заголовке продукта. Выход=5%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 358,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,72 (ушир. с, 1H), 8,59-8,62 (м, 1H), 8,33 (ушир. с, 1H), 7,71-7,73 (м, 1H), 7,59-7,61 (м, 1H), 7,28-7,47 (м, 3H), 3,57-3,76 (м, 3H), 3,47-3,51 (м, 1H), 3,26-3,31 (м, 2H), 2,52-2,56 (м, 1H), 1,87-1,95 (м, 1H), 1,58-1,66 (м, 1H). Затем рацемическую смесь разделяли хиральной хроматографией с получением двух конечных энантиомеров, 5-(2,3-дифторфенил)-N-(((S)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (пример 8) и 5-(2,3-дифторфенил)-N-(((R)-тетрагидрофуран-3-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (пример 9).

5-(5-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (пример 16). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,1 г, 0,26 ммоль), 1-(5-бромпиридин-3-ил)-N,N-диметилметанамин (Ха, 0,11 г, 0,52 ммоль), CsF (0,079 г, 0,52 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,019 г, 0,026 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH), с получением 0,046 г указанного в заголовке продукта. Выход=45%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 394,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,53-8,48 (м, 1H), 8,14 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,77-7,68 (м, 2H), 3,95 (дд, J=11,5, 2,6 Гц, 2H), 3,63 (с, 2H), 3,40 (тд, J=11,9, 2,1 Гц, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,45 (с, 6H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,75-1,69 (м, 2H), 1,43-1,32 (м, 2H).

5-(5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (пример 17). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,1 г, 0,26 ммоль), 3-бром-5-[(пирролидин-1-ил)метил]пиридин (Хб, 0,13 г, 0,52 ммоль), CsF (0,079 г, 0,52 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,019 г, 0,026 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH), с получением 0,068 г указанного в заголовке продукта. Выход=62%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 420,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,80 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,55-8,49 (м, 2H), 8,15 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,78-7,67 (м, 2H), 3,95 (дд, J=11,5, 2,7 Гц, 2H), 3,84 (с, 2H), 3,47-3,37 (м, 2H), 3,37-3,34 (м, 2H), 2,74-2,65 (м, 4H), 1,97-1,89 (м, 1H), 1,89-1,82 (м, 4H), 1,76-1,67 (м, 2H), 1,44-1,31 (м, 2H).

5-(4-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (пример 18). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (С), используя N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,1 г, 0,26 ммоль), 3-бромпиридин-4-карбальдегид (VIb, 0,053 г, 0,29 ммоль), Na₂CO₃ (0,055 г, 0,52 ммоль), Pd(PPh₃)₄ (0,015 г, 0,013 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,013 г указанного в заголовке продукта. Выход=14%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 367,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,53 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,40 (ушир.с, 1H), 8,19-8,16 (м, 1H), 7,69 (дд, J=15,8, 6,9 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,94 (дд, J=11,4, 2,8 Гц, 2H), 3,39 (тд, J=11,8, 2,0 Гц, 2H), 3,32 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,99-1,85 (м, 1H), 1,75-1,65 (м, 2H), 1,42-1,24 (м, 2H).

5-(4-(пирролидин-1-илметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (пример 19). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,1 г, 0,26 ммоль), 3-бром-4-(пирролидин-1-илметил)пиридин (Хс, 0,094 г, 0,39 ммоль), CsF (0,079 г, 0,52 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,011 г, 0,013 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN) с получением 0,009 г указанного в заголовке продукта. Выход=8%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 420,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,24-8,21 (м, 1H), 7,70-7,66 (м, 2H), 7,44 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 3,98-3,92 (м, 2H), 3,67 (с, 2H), 3,40 (тд, J=11,9, 2,1 Гц, 2H), 3,35-3,32 (м, 2H), 2,49-2,37 (м, 4H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,77-1,67 (м, 6H), 1,44-1,30 (м, 2H).

5-(4-(морфолинометил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-1H-индазол-3-карбоксамид (пример 20). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2H-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,1 г, 0,26 ммоль), 4-[(3-бромпиридин-4-ил)метил]морфолин (Хд, 0,094 г, 0,39 ммоль), CsF (0,079 г, 0,52 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,011 г, 0,013 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN) с получением 0,030 г указанного в заголовке продукта. Выход=26%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 436,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,50 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,45 (с, 1H), 8,27-8,25 (м, 1H), 7,69-7,66 (м, 2H), 7,45 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 3,98-3,93 (м, 2H), 3,65-3,61 (м, 4H), 3,50 (с, 2H), 3,41 (тд, J=11,8, 2,0 Гц, 2H), 3,35-3,33 (м, 2H), 2,38-2,31 (м, 4H), 1,99-1,87 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,43-1,31 (м, 2H).

5-(4-((диметиламино)метил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 21). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (В), используя N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,12 г, 0,25 ммоль), 1-(3-бромпиридин-4-ил)-N,N-диметилметанамин (Xe, 0,064 г, 0,30 ммоль), Cs₂CO₃ (0,16 г, 0,50 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,019 г, 0,026 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN), с получением 0,013 г указанного в заголовке продукта. Выход=13%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 394,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,51 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,44 (с, 1H), 8,19 (с, 1H), 7,66 (т, J=7,3 Гц, 2H), 7,41 (дд, J=8,6, 1,5 Гц, 1H), 3,97-3,91 (м, 2H), 3,40 (тд, J=11,8, 1,8 Гц, 2H), 3,33 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,13 (с, 6H), 1,98-1,86 (м, 1H), 1,74-1,67 (м, 2H), 1,42-1,29 (м, 2H).

5-(4-(метоксиметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 22). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,2 г, 0,29 ммоль), 3-бром-4-(метоксиметил)пиридин (VIIIb, 0,079 г, 0,39 ммоль), CsF (0,079 г, 0,52 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,021 г, 0,026 ммоль). Неочищенное вещество очищали на колонке с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN) с получением 0,046 г указанного в заголовке продукта. Выход=6%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 381,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,54 (д, J=5,2 Гц, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,23-8,21 (м, 1H), 7,69 (дд, J=8,6, 0,8 Гц, 1H), 7,65-7,62 (м, 1H), 7,43 (дд, J=8,6, 1,7 Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 3,98-3,93 (м, 2H), 3,41 (тд, J=11,9, 2,1 Гц, 2H), 3,35 (с, 3H), 3,34 (д, J=7,0 Гц, 2H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,75-1,68 (м, 2H), 1,43-1,31 (м, 2H).

5-(пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 23). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя 5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVa, 0,150 г, 0,44 ммоль), 3-пиридилбороновую кислоту (XIIIc, 0,11 г, 0,89 ммоль), CsF (0,13 г, 0,89 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,033 г, 0,044 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,053 г указанного в заголовке продукта. Выход=35%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 337,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,87 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,53-8,49 (м, 2H), 8,19-8,15 (м, 1H), 7,76-7,70 (м, 2H), 7,54 (дд, J=7,9, 4,9 Гц, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 3,46-3,37 (м, 2H), 3,36 (д, J=6,9 Гц, 2H), 2,01-1,88 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,45-1,32 (м, 2H).

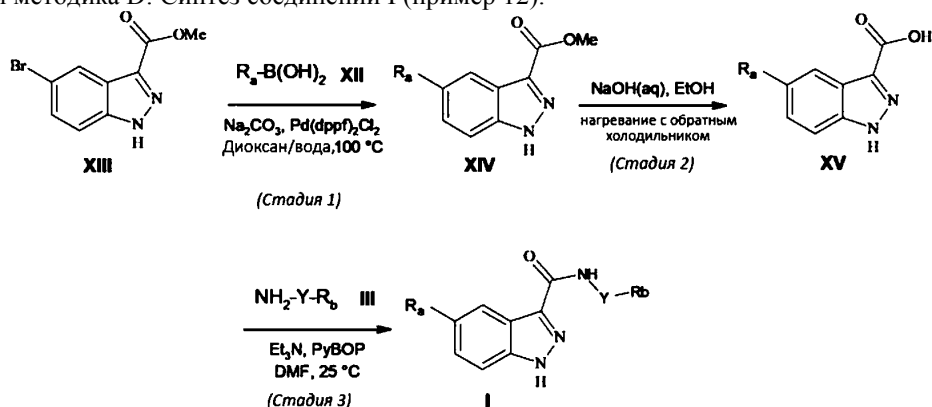
5-(4-(пиперазин-1-илметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 24). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя 5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVa, 0,1 г, 0,30 ммоль), трет-бутил-4-{{3-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-4-ил}метил}пиперазин-1-карбоксилат (XIa, 0,238 г, 0,59 ммоль), CsF (0,090 г, 0,59 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,048 г, 0,06 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, CHCl₃/MeOH) с получением 0,057 г трет-бутил 5-(4-(пиперазин-1-илметил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид. Выход=19%. Затем с промежуточного соединения (0,13 г, 0,25 ммоль) удаляли защитные N-группы, используя 2 н. раствор HCl в Et₂O (1,88 мл, 3,76 ммоль). Неочищенное вещество элюировали через картридж SCX (5 г) с получением 0,100 г указанного в заголовке продукта. Выход: 87%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 435,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,53 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,49 (с, 1H), 8,37 (ушир.с, 1H), 7,70 (д, J=8,6 Гц, 1H), 7,64 (д, J=5,1 Гц, 1H), 7,43 (дд, J=8,6, 1,6 Гц, 1H), 4,00-3,93 (м, 2H), 3,58 (с, 2H), 3,46-3,38 (м, 2H), 3,34 (д, J=6,9 Гц, 2H), 3,18-3,13 (м, 2H), 2,63-2,51 (м, 4H), 1,98-1,88 (м, 1H), 1,76-1,68 (м, 2H), 1,44-1,30 (м, 2H).

5-(2,3-дифторфенил)-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 25). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (В), используя 5-бром-N-(тетрагидрофуран-3-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVf, 0,169 г, 0,545 ммоль), 2,3-дифторфенилбороновую кислоту (XIIIb, 0,172 г, 1,090 ммоль), Cs₂CO₃ (0,35 г, 1,09 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,04 г, 0,054 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, DCM/MeOH) с получением 0,027 г указанного в заголовке продукта. Выход=10%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 344,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃/CD₃OD): δ 8,53 (ушир. с, 1H), 7,54-7,66 (м, 3H), 7,13-7,18 (м, 2H), 4,75-4,83 (м, 1H), 3,83-4,07 (м, 5H), 2,34-2,44 (м, 1H).

5-(5-(морфолинометил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 27). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя 5-бром-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (IVa, 0,1 г, 0,30 ммоль), 4-((5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)пиридин-3-ил)метил)морфолин (XIb, 0,400 г, 0,591 ммоль), CsF (0,090 г, 0,59 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,048 г, 0,06 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN), с получением 0,024 г указанного в заголовке продукта. Выход=17%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 436,2 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,79 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,54-8,48 (м, 2H), 8,16 (т, J=2,1 Гц, 1H), 7,78-7,70 (м, 2H), 4,00-3,94 (м, 2H), 3,74-3,70 (м, 4H), 3,67 (с, 2H), 3,47-3,39 (м, 2H), 3,36 (д, J=7,0 Гц, 2H), 2,59-2,49 (м, 2H), 2,01-1,88 (м, 4H), 1,79-1,68 (м, 2H), 1,45-1,33 (м, 2H).

5-(5-((метиламино)метил)пиридин-3-ил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 28). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой С, стадия 1, способ (А), используя N-((тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)метил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (Va, 0,1 г, 0,26 ммоль), 1-(5-бромпиридин-3-ил)-N-метилметанамин (Xh, 0,078 г, 0,389 ммоль), CsF (0,079 г, 0,519 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,011 г, 0,013 ммоль). Неочищенное вещество очищали посредством хроматографии с обращенной фазой (C18, NH₄HCO₃/ACN), с получением 0,020 г указанного в заголовке продукта. Выход=19%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 380,1 [M-H]⁺. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 8,78 (д, J=1,9 Гц, 1H), 8,53-8,48 (м, 2H), 8,14 (т, J=2,0 Гц, 1H), 7,77-7,68 (м, 2H), 3,95 (дд, J=11,5, 2,6 Гц, 2H), 3,40 (тд, J=11,9, 2,1 Гц, 2H), 3,36-3,33 (м, 2H), 2,45 (с, 3H), 1,98-1,87 (м, 1H), 1,75-1,69 (м, 2H), 1,43-1,32 (м, 2H).

Общая методика D: Синтез соединений I (пример 12).



Стадия 1.

К смеси метил-5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилата (XIII, 1 экв.) и соответствующей бороновой кислоты (XII, 2,5 экв.) в 1,4-диоксане добавляли раствор Na₂CO₃ (2 экв.) в воде. Реакционную смесь дегазировали в течение 10 мин и добавляли PdCl₂ (dppf) (0,05 экв.; комплекс 1:1 с дихлорметаном). Реакционную смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч в потоке Ar, охлаждали, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили и отфильтровывали. После удаления растворителя получали остаток, который очищали колоночной хроматографией с получением промежуточного соединения общей формулы XIV.

Метил-5-(2,3-дифторфенил)-1Н-индазол-3-карбоксилат (XIVa). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой D, стадия 1, используя метил-5-бром-1Н-индазол-3-карбоксилат (XIII, 1,00 г, 3,92 ммоль), (2,3-дифторфенил)бороновую кислоту (XIIb, 1,55 г, 9,81 ммоль), Na₂CO₃ (0,83 г, 7,83 ммоль), PdCl₂(dppf) (0,17 г, 0,21 ммоль). Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией (SiO₂, ацетон/н-гексан) с получением 0,60 г указанного в заголовке продукта. Выход=53%.

Стадия 2.

Смесь карбоксилата (XIV, 1 экв.) и 3 н. водного раствора NaOH в EtOH (1:1) нагревали с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь подкисляли 1 н. водным раствором HCl (pH ~ 3) и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили и отфильтровывали. После выпаривания растворителя получали остаток, который очищали флэш-хроматографией с получением промежуточного соединения общей формулы XV.

5-(2,3-дифторфенил)-1Н-индазол-3-карбоновая кислота (XVа). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой D, стадия 2, используя метил-5-(2,3-дифторфенил)-1Н-индазол-3-карбоксилат (XIVa, 0,60 г, 2,08 ммоль), 3 н. водный раствор NaOH (8 мл) в EtOH (8 мл). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, CHCl₃/MeOH), с получением 0,55 г указанного в заголовке продукта. Выход=96%.

Стадия 3.

Смесь кислоты (XV, 1 экв.), подходящего амина (III, 1,5 экв.), Et₃N (1,5 экв.) и PyBOP (1 экв.) в безводном DMF перемешивали при 25°C в течение 12 ч, разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, сушили и отфильтровывали. После выпаривания растворителя получали остаток, который очищали флэш-хроматографией с получением конечного соединения общей формулы I.

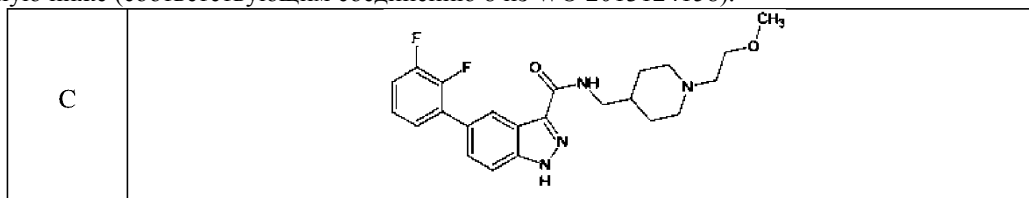
5-(2,3-дифторфенил)-N-((тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метил)-1Н-индазол-3-карбоксамид (пример 12). Указанное в заголовке соединение получали в соответствии с общей методикой D, стадия 3, используя 5-(2,3-дифторфенил)-1Н-индазол-3-карбоновую кислоту (XVa, 0,07 г, 0,25 ммоль), (тетрагидро-2Н-пиран-3-ил)метанамин (IIIh, 0,04 г, 0,37 ммоль), Et₃N (0,04 г, 0,05 мл, 0,37 ммоль) и PyBOP (0,13 г, 0,25 ммоль). Неочищенное вещество очищали флэш-хроматографией (SiO₂, CHCl₃/MeOH, затем C18, H₂O/ACN/0,01% TFA), с получением 0,02 г указанного в заголовке продукта. Выход=18%. ВЭЖХ-МС (ESI) m/z: 372,1 [M-

H^+ . ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 1,20-1,29 (м, 1H), 1,39-1,49 (м, 1H), 1,56-1,60 (м, 1H), 1,75-1,79 (м, 1H), 1,82-1,90 (м, 1H), 3,10-3,24 (м, 3H), 3,27-3,30 (м, 1H), 3,68-3,71 (м, 1H), 3,77 (дд, $J=2,9$ и $11,2$ Гц, 1H), 7,28-7,33 (м, 1H), 7,37-7,47 (м, 2H), 7,59-7,61 (м, 1H), 7,72-7,74 (м, 1H), 8,34 (с, 1H), 8,50 (т, $J=6,1$ Гц, 1H), 13,67 м.д. (ушир. с, 1H).

Фармакологические свойства.

Фармакологические свойства соединений формулы (I), которые могут использоваться в настоящем изобретении, оценивались с помощью способов, описанных в следующих разделах.

Соединения по изобретению оценивали вместе с соединением сравнения С, имеющим структуру, указанную ниже (соответствующим соединению 8 из WO 2013124158).



Испытание I - Активность на человеческой GSK-3 β (испытание *in vitro*).

Активность на человеческой GSK-3 β соединений изобретения, перечисленных в следующей табл. 1, и соединения сравнения С оценивали при пяти концентрациях в диапазоне от 10 мкМ до 1 нМ с десятикратными разбавлениями в двойном повторе с использованием следующих методов (в соответствии с Meijer et al., Chem. Biol., 2003-10:1255-1266).

Человеческий рекомбинантный фермент GSK-3 β инкубировали в течение 90 мин при 22°C в присутствии соединений или носителя в реакционном буфере, содержащем АТФ плюс 100 нМ нефосфорилированного специфического субстрата пептида (Ulight-CFFKNIVTPRTPPPSQGK-амид). Фосфорилирование субстрата определяли с помощью технологии LANCE (PerkinElmer, CT, USA).

Значения IC_{50} (концентрация, вызывающая половину максимального ингибирования специфической активности контроля) определяли с помощью нелинейного регрессионного анализа кривых ингибирования, построенных из средних дублированных значений, используя построение кривой по уравнению Хилла.

Испытание II - Селективность по каналу hERG (испытание *in vitro*).

Подтверждение взаимодействия с калиевыми каналами соединений изобретения, перечисленных в следующей табл. 1, и соединения сравнения С осуществляли методом автоматизированной фиксации потенциала на целой клетке, описанного в Mathes, C. (2006), Expert Opin. Ther. Targets, 10(2): 230-241), используя рекомбинантную линию клеток человека CHO-K1 с устойчивой экспрессией ионного канала hERG.

Значения IC_{50} (концентрация, вызывающая половину максимального ингибирования специфической активности контроля) определяли при пяти концентрациях в диапазоне от 100 мкМ до 10 нМ с десятикратными разбавлениями в двойной повторности.

Степень ингибирования (%) получали путем измерения амплитуды следового тока, который индуцируется односекундным тестовым импульсом до -40 мВ, после двухсекундного импульса до +20 мВ, до и после инкубации лекарственного средства (разностный ток нормировали к контролю и умножали на 100 для получения процента ингибирования). Кривые (log) зависимости концентрации аппроксимировали в логистическом уравнении (три параметра, предполагающие полное блокирование тока при очень высоких концентрациях тестируемого соединения) для получения оценок концентрации 50% ингибирования (IC_{50}). Зависимость "концентрация-ответ" каждого соединения строилась на основе процентного уменьшения амплитуды тока при последовательных концентрациях.

Результаты испытаний I и II.

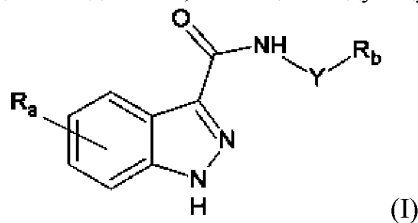
Полученные результаты представлены в следующей табл. 1 вместе с отношением между значениями hERG и GSK-3 β .

Таблица 1

Соединение №	GSK-3 β IC ₅₀ [мкМ]	hERG IC ₅₀ [мкМ]	Отношение hERG/ GSK-3 β
1	0,0040	0,86	215
2	0,0060	5,7	950
3	0,0045	96	21333
4	0,017	6,2	365
5	0,016	>100	-
6	0,017	>100	-
7	0,014	4	286
8	0,032	5,5	172
9	0,015	19	1267
10	0,014	15	1071
11	0,012	5,4	450
12	0,020	22	1100
13	0,055	11	200
14	0,436	>100	-
15	0,026	4,3	165
16	0,023	44	1913
17	0,017	6,7	394
18	0,033	41	1242
19	0,14	16	114
20	0,0185	46	2487
21	0,22	40	182
22	0,028	47	1679
23	0,022	49	2227
24	0,12	93,8	782
25	0,13	13	100
27	0,013	3,5	269
28	0,0060	>100	-
C	0,0216	0,0499	2,3

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение, имеющее следующую общую формулу (I):



где R_a представляет собой ароматическое карбоциклическое или азотсодержащее гетероциклическое кольцо, имеющее от 3 до 12 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси C₁-C₆ алкила, C₁-C₆ алкокси C₁-C₆ алкила и C₁-C₆ алкиламино,

где C₁-C₆ алкиламино представляет собой C₁-C₆ алкильную группу, в которой один или более атомов водорода алкильной цепи замещен аминогруппой, имеющей формулу -NR₁R₂, где R₁ и R₂ независимо представляют собой атом водорода, C₁-C₄ алкильную группу, C₂-C₄ алкенильную группу, C₂-C₄ алкильную группу и фенильную группу, или R₁ и R₂ вместе с атомом азота образуют алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее 5-6 членов, необязательно содержащее по меньшей мере один дополнительный гетероатом, выбранный из N, S и O;

Y представляет собой связь или C₁-C₆ алкил;

R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 10 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из оксо (=O);

и его аддитивные соли с фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами и основаниями,

при условии, что когда R_b представляет собой оксанильную группу, Y не является связью, и когда R_b представляет собой оксоланильную группу, и R_a представляет собой пиридинильную или монофторпиридинильную группу, Y не является -CH₂- группой.

2. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, являющееся ароматическим, имеющее от 4 до 10 членов.

3. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, являющееся ароматическим, имеющее от 5 до 6 членов.

4. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором R_a представляет собой карбоциклическое или гетероциклическое кольцо, являющееся ароматическим, имеющее 6 членов, предпочтительно фенильную группу или пиридинильную группу.

5. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 6 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O.

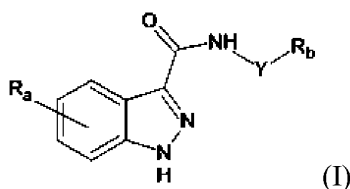
6. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 6 членов, содержащее по меньшей мере один атом кислорода.

7. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором R_b представляет собой тиоланильную группу, оксоланильную группу, тианильную группу или оксанильную группу.

8. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором R_b представляет собой 1,1-диоксоотиоланильную группу, оксоланильную группу или оксанильную группу.

9. 1H-индазол-3-карбоксамидное соединение по п.1, в котором указанное алифатическое гетероциклическое кольцо, образованное R_1 и R_2 вместе с атомом азота указанной аминогруппы $-NR_1R_2$ представляет собой пирролидиновое, оксазолидиновое, тиазолидиновое, пиперидиновое, пиперазиновое, морфолиновое или тиоморфолиновое кольцо.

10. Применение 1H-индазол-3-карбоксамидного соединения, имеющего следующую общую формулу (I):



где R_a представляет собой ароматическое карбоциклическое или азотсодержащее гетероциклическое кольцо, имеющее от 3 до 12 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, и C_1 - C_6 алкиламино;

Y представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 10 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо ($=O$);

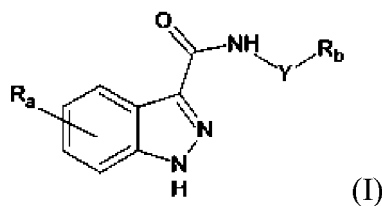
и его аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами и основаниями;

для лечения заболевания, возникающего в результате неконтролируемой активации и/или сверхэкспрессии GSK-3 β , выбранного из группы, включающей: (i) синдром поликистоза яичников; (ii) расстройства настроения; (iii) шизофренические расстройства; (iv) воспаление, (v) гипертрофию сердца и (vi) невропатическую боль.

11. Применение 1H-индазол-3-карбоксамиды по п.10, в котором указанные расстройства настроения выбраны из группы, состоящей из биполярных расстройств, таких как биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимия и биполярное расстройство без дополнительных уточнений (BD-NOS), и депрессивных расстройств, таких как атипичная депрессия (AD), меланхолическая депрессия, психотическая большая депрессия (PMD), кататоническая депрессия, постродовая депрессия (PPD), сезонное аффективное расстройство (SAD), дистимия и депрессивное расстройство без дополнительных уточнений (DD-NOS).

12. Применение 1H-индазол-3-карбоксамиды по п.10, в котором указанные шизофренические расстройства выбраны из группы, состоящей из параноидальной шизофрении, дезорганизованной шизофрении, кататонической шизофрении, простой шизофрении, остаточной шизофрении и недифференцированной шизофрении.

13. Способ лечения патологического состояния, возникающего в результате неконтролируемой активации и/или сверхэкспрессии GSK-3 β , выбранного из группы, включающей: (i) синдром поликистоза яичников; (ii) расстройства настроения; (iii) шизофренические расстройства; (iv) воспаление, (v) гипертрофию сердца и (vi) невропатическую боль, путем введения нуждающемуся в этом человеку эффективного количества 1H-индазол-3-карбоксамиды, имеющего следующую общую формулу (I):



где R_a представляет собой ароматическое карбоциклическое или азотсодержащее гетероциклическое кольцо, имеющее от 3 до 12 членов, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, гидрокси C_1 - C_6 алкила, C_1 - C_6 алкокси C_1 - C_6 алкила, и C_1 - C_6 алкиламино;

Y представляет собой связь или C_1 - C_6 алкил;

R_b представляет собой алифатическое гетероциклическое кольцо, имеющее от 5 до 10 членов, содержащее по меньшей мере один гетероатом, выбранный из S и O, необязательно замещенное одним или более заместителями, выбранными из группы, состоящей из оксо (=O);

и его аддитивных солей с фармацевтически приемлемыми органическими и неорганическими кислотами и основаниями.

14. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество по меньшей мере одного соединения формулы (I) по любому из пп.1-9, его соли с фармацевтически приемлемой органической или неорганической кислотой или основанием, или его C_{1-6} алкилового сложноэфирного пролекарства, и по меньшей мере один инертный фармацевтически приемлемый эксципиент.

