



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108747** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61P 1/00
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

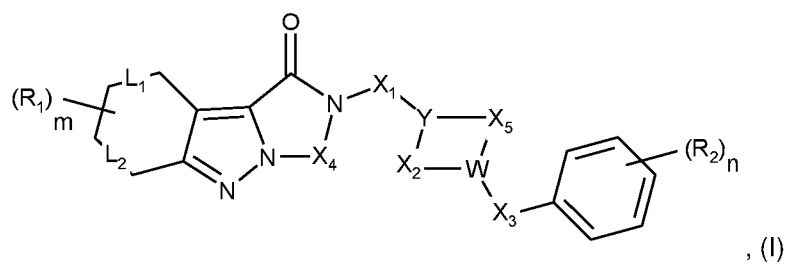
(21) Номер заявки: а 2012 09410	(72) Винахідник(и): Алісі Марія Алессандра (ІТ), Каццолла Нікола (ІТ), Фурлотті Гвідо (ІТ), Гарроне Беатріче (ІТ), Магаро' Габріель (ІТ), Мангано Джорджина (ІТ)
(22) Дата подання заявки: 04.03.2011	(73) Власник(и): АЦЬЄНДЕ КІМІКЕ РІУНІТЕ АНДЖЕЛІНІ ФРАНЧЕСКО А.ЧІ.Р.А.Ф. С.п.А., Viale Amelia, 70, I-00181 Roma, Italy (ІТ)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.06.2015	(74) Представник: Ошарова Ірина Олександрівна, реєстр. №9
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 10159346.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 03057213 A2, 17.07.2003 WO 2006050803 A1, 18.05.2006 WO 2008061688 A1, 29.05.2008
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08.04.2010	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: ЕР	
(41) Публікація відомостей про заявку: 10.12.2012, Бюл.№ 23	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.06.2015, Бюл.№ 11	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/ЕР2011/053270, 04.03.2011	

(54) ТРИЦИКЛІЧНА ІНДАЗОЛЬНА СПОЛУКА, СПОСІБ ОДЕРЖАННЯ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ, ЯКА ЇЇ МІСТИТЬ**(57) Реферат:**

Трициклічна індазольна сполука та її фармацевтично прийнятні солі приєднання кислоти, її застосування, спосіб та проміжні сполуки для їх одержання та фармацевтична композиція, що їх містить.

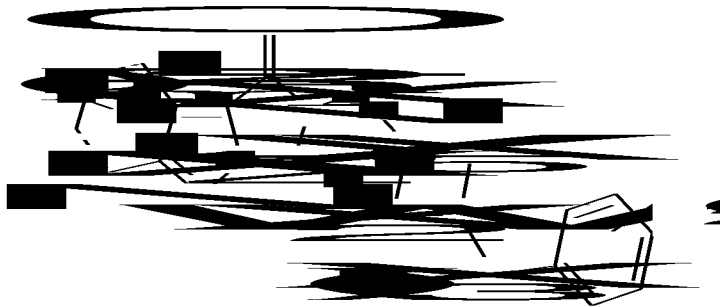
Трициклічна індазольна сполука має наступну загальну формулу (I):

UA 108747 C2



у якій

R_1 , R_2 , L_1 , L_2 , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , Y , W , m та n приймають значення, представлені в описі.



ГАЛУЗЬ ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до нових трициклічних індазольних сполук, до способу та проміжних сполук для їх одержання, до фармацевтичної композиції, яка містить її, та до її застосування.

Зокрема, даний винахід відноситься до нових трициклічних індазольних сполук, що мають селективну афінність до 5-HT_{2A} рецепторів, корисних у лікуванні деяких патологій, які залучають 5-HT_{2A} рецептори, наприклад, деяких розладів центральної нервової системи, а також розладів гладких м'язів або шлунково-кишкового тракту або серцево-судинної системи. Вплив на зазначені рецептори є також корисним у регулюванні внутрішньоочного тиску та, як наслідок, у лікуванні глаукоми.

РІВЕНЬ ТЕХНІКИ

2A серотоніновий рецептор (5-HT_{2A}) являє собою рецептор, сполучений з білком G, який присутній у багатьох видах та широко розповсюджений у організмі людини. Процес передачі сигналу, що є результатом активації рецептору, не повністю зрозумілий. Відомо, що активація цього рецептору, за допомогою білку G, сполученого з ним, приводить до активації різних ферментів, таких як фосфоліпаза C (з наступним гідролізом фосфатидилінозитол дифосфату та виробленням інозитол трифосфату) або фосфоліпаза A2 (яка веде до вивільнення арахідонової кислоти). Крім того, відповідь рецептору веде до потоку іонів кальцію (Ca²⁺) у клітину та до активації функціональних білків, таких як протейніназа C. Цей рецептор присутній у центральній нервовій системі, у клітинах гладких м'язів судин та шлунково-кишкового тракту та у тромбоцитах.

Міжнародна патентна публікація WO2008061688 описує 2-алкіл-індазольні сполуки, що мають селективний вплив на 5-HT₂ рецептори та, по відношенню до різних підтипів рецепторів, сполуки мають селективну афінність до 5-HT_{2A} рецепторів у порівнянні з 5-HT_{2C} рецепторами.

Відомі і інші сполуки, що мають селективну афінність до 5-HT_{2A} рецептору, такі як, наприклад, пімавансерін (АСР-103), що знаходиться у III фазі клінічних випробувань, для лікування хвороби Паркінсона, психозу, та еплівансерін (SR46349) та волінансерін (M100907), обидва з яких знаходяться у III фазі клінічних випробувань для лікування безсоння.

5-HT_{2A} рецептор залучається у деякі розлади центральної нервової системи, такі як, наприклад, розлади сну (Pora D. et al., J Neurosci. 2005; 25(49): 11231-11238), шизофренія (Kapur S et al., Am J Psychiatry. 1996; 153: 466-476) та неспокій (Van Oekelen D et al., Life Sci. 2003; 72(22): 2429-2449), а також розлади гладких м'язів або шлунково-кишкового тракту (Briejer MR et al., Neurogastroenterol Motil. 1997; 9(4): 231-237) або серцево-судинної системи (Nagatomo T et al., Pharmacol Ther. 2004; 104(1): 59-81).

Більше того, сполуки, що мають селективну афінність до 5-HT_{2A} рецептору, селективна афінність може бути ефективною у регулюванні внутрішньоочного тиску та, як наслідок, у лікуванні патологій, таких як глаукома (Jesse A. May et al., J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306(1): 301-309).

Міжнародна патентна публікація WO2006050803 розкриває бі- або три-циклічні індазольні сполуки та їх солі, для селективної боротьби із шкідливими рослинами при вирощуванні корисних рослин або для регулювання росту рослин.

КОРОТКИЙ ОПИС ДАНОГО ВИНАХОДУ

Наразі, Заявник неочікувано виявив нові трициклічні індазоламідні сполуки, що мають селективну афінність до 5-HT_{2A} рецептору.

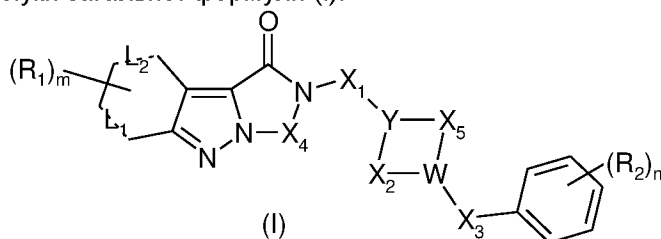
Крім того, Заявник визначив, що нові трициклічні індазоламідні сполуки мають значно нижчу селективну афінність до 5-HT_{2C} рецепторів у порівнянні з 5-HT_{2A} рецепторами.

Біологічна активність помітно відрізняється від біологічної активності відомих трициклічних індазольних сполук, наприклад, тих, що описані у зазначеній вище міжнародній патентній публікації WO 2006050803.

Більше того, сполуки даного винаходу мають структуру, яка помітно відрізняється від відомих сполук, що мають селективну афінність до 5-HT_{2A} рецептору.

Нові трициклічні індазольні сполуки даного винаходу можуть бути корисними у лікуванні деяких патологій, які залучають 5-HT_{2A} рецептор, наприклад, деяких розладів центральної нервової системи, таких як розлади сну, шизофренія та неспокій, а також розладів гладких м'язів або шлунково-кишкового тракту, таких як синдром подразненої прямої кишки (IBS), хронічний запор, діарея та функціональна диспепсія, або серцево-судинної системи, таких як гіпертензія, ішемія міокарда, ішемія головного мозку, мігрень, тромбоз та агрегація тромбоцитів. Вплив на зазначений рецептор є також корисним у регулюванні внутрішньоочного тиску та, як наслідок, у лікуванні глаукоми.

Відповідно, перший аспект даного винаходу відноситься до трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I):



у якій

5 Y являє собою CH або N;

W являє собою CH або N;

за умови, що один з Y та W являє собою атом азоту;

10 X₁ та X₃ можуть незалежно являти собою σ зв'язок, двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, карбонільну групу, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₄- або -(CH₂)₁₋₄-CO-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп, однієї або більшої кількості C₁-залкокси груп;

15 X₄ може являти собою двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, карбонільну групу, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₄- або -(CH₂)₁₋₄-CO-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп, однієї або більшої кількості C₁-залкокси груп;

20 X₂ та X₅ можуть незалежно являти собою σ зв'язок або двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, де атоми водню зазначеного алкільного ланцюгу можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп, однієї або більшої кількості C₁-залкокси груп;

L₁ та L₂ можуть незалежно являти собою σ зв'язок або π зв'язок;

R₁ можуть незалежно являти собою H, OH, галоген, CN, C₁-залкіл, C₁-залкокси, NR^{Rⁱⁱ}, NO₂, CF₃, CONRⁱⁱⁱR^{iv}, SO₂R^v, OCF₃, N(R^{vi})SO₂R^{vii}, C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x), N(R^{xi})C(O)R^{xii};

25 R₂ можуть незалежно являти собою H, OH, галоген, CN, C₁-залкіл, C₁-залкокси, C₁-згідроксизалкіл, C₁-замінозалкіл, NR^{Rⁱⁱ}, NO₂, CF₃, CONRⁱⁱⁱR^{iv}, SO₂R^v, OCF₃, N(R^{vi})SO₂R^{vii}, C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x), N(R^{xi})C(O)R^{xii};

m та n можуть незалежно являти собою від 1 до 3;

30 Rⁱ, Rⁱⁱ, Rⁱⁱⁱ, R^{iv}, R^v, R^{vi}, R^{vii}, R^{viii}, R^{ix}, R^x, R^{xi}, R^{xii} можуть незалежно являти собою H або C₁-залкіл; та її солей приєднання з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами.

Типові приклади фармацевтично прийнятних кислот включають: щавлеву, малеїнову, метансульфонову, паратолуолсульфонову, бурштинову, лимонну, винну, молочну, соляну, фосфорну та сірчану кислоту.

35 Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представленій вище, X₁ може являти собою карбонільну групу, двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₃- або -(CH₂)₁₋₃-CO-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості галогенових атомів, або однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп.

Відповідно до навіть ще кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представленій вище, X₁ може являти собою -CO-, -CH₂-, або -(CH₂)₃-.

45 Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представленій вище, X₃ може являти собою σ зв'язок, двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₂-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості галогенових атомів, або однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп.

50 Відповідно до навіть ще кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представленій вище, X₃ може являти собою σ зв'язок, -(CH₂)₂-, -CO-CH₂-, або -CH₂CF₂-.

Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представленій вище, X₄ може являти собою двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₂- або -(CH₂)₁₋₂-CO-, де

атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості галогенових атомів, або однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп.

Відповідно до навіть ще кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, X₄ може являти собою -(CH₂)₂-, -(CH₂)₃-; -CH₂-CO-, або -CO-CH₂-.

Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, X₂ та X₅ може являти собою двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості галогенових атомів, або однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп.

Відповідно до навіть ще кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, X₂ може являти собою -(CH₂)₂-, або -(CH₂)₃- та X₅ може являти собою -CH₂-, або -(CH₂)₂-.

Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, L₁ та L₂ обидва можуть являти собою σ зв'язок або обидва можуть являти собою π зв'язок.

Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, R₁ може незалежно являти собою H, OH, F, Cl, CN, C₁-залкільну групу, C₁-залкокси групу, NRⁱRⁱⁱ групу, NO₂, CF₃, CONRⁱⁱⁱR^{iv} групу, SO₂R^v, та OCF₃.

Відповідно до навіть ще кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, R₁ може незалежно являти собою H, OH, F, CN, CF₃, та CONH₂.

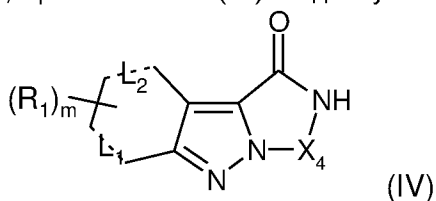
Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, R₂ може незалежно являти собою H, OH, F, Cl, CN, C₁-залкіл, C₁-залкокси, C₁-гідроксиалкіл, C₁-аміноалкіл, NRⁱRⁱⁱ, NO₂, CF₃, CONRⁱⁱⁱR^{iv}, SO₂R^v, OCF₃.

Відповідно до навіть ще кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, R₂ може незалежно являти собою H, OH, F, CH₂OH, CH₂NH₂, CONH₂;

Відповідно до кращого варіанту втілення даного винаходу, у загальній формулі (I), представлений вище, m являє собою 1 та n може являти собою 1 або 2.

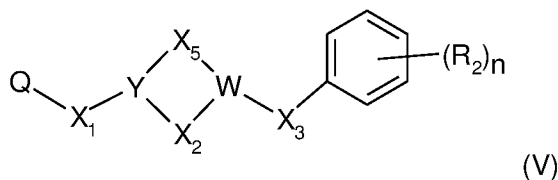
Другий аспект даного винаходу відноситься до способу одержання (i) трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I) та, необов'язково (ii) її солі приєднання кислоти з фармацевтично прийнятними неорганічними та органічними кислотами.

Відповідно, спосіб даного винаходу, у його першому варіанті втілення, характеризується тим, що він включає (1b) конденсацію амідної похідної формули (IV):



у якій

R₁, L₁, L₂, X₄, та m приймають значення, зазначені вище у відношенні сполуки формули (I), з похідною формули (V)



у якій

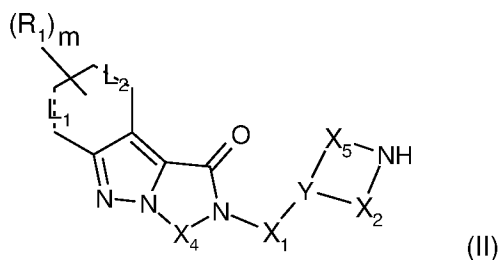
R₂, X₁, X₂, X₃, X₅, W, Y, та n приймають значення, зазначені вище у відношенні сполуки формули (I), та

Q являє собою відхідну групу, вибрану з групи, яка включає атом галогену, мезилатну групу (CH₃SO₃⁻) та тозилатну групу (p-MePhSO₃⁻),

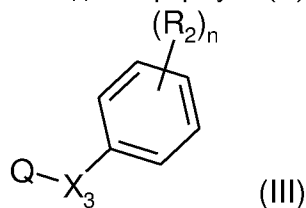
що забезпечує одержання трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I).

Переважно, Q являє собою атом хлору, атом бромі або мезилатну групу.

Крім того, спосіб даного винаходу, коли W являє собою атом азоту, характеризується тим, що він включає (1a) конденсацію аміну формули (II)



у якій
 $X_1, X_2, X_4, X_5, Y, L_1, L_2, R_1$ та m приймають значення, зазначені вище у відношенні сполуки формули (I),
 5 з похідною формули (III)



у якій
 X_3, R_2 та n приймають значення, зазначені вище у відношенні сполуки формули (I), та
 Q являє собою відхідну групу, вибрану з групи, яка включає атом галогену, мезилатну групу
 10 $(CH_3SO_3^-)$ та тозилатну групу $(p-MePhSO_3^-)$,
 що забезпечує одержання трициклічної індазольної похідної загальної формули (I).
 Переважно, Q являє собою атом бромі або мезилатну групу.

При бажанні, трициклічну індазольну похідну загальної формули (I) вводять у реакцію з
 фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою, що забезпечує одержання
 15 її солі приєднання з кислотою.

Стадія конденсації (1b) може бути проведена за допомогою звичайно використовуваних
 технологій, у присутності основи. Наприклад, амідну похідну формули (IV) вводять у реакцію зі
 сполукою формули (V), у якій Q являє собою, переважно, атом хлору, атом бромі або
 мезилатну групу, у присутності основи. Типовим прикладом основи є гідрид натрію.

20 Переважно, стадію конденсації (1b) проводять у присутності розріджувача при температурі,
 що становить від $-20^\circ C$ до температури кипіння розчинника, та впродовж часу, що становить
 від 0,5 до 48 годин. Переважно, температура варіюється від $0^\circ C$ до температури кипіння
 розчинника. Переважно, час реакції становить від 1 до 24 годин.

Як правило, використовуваний розріджувач являє собою полярний апротонний розчинник.
 25 Приклади прийнятних полярних апротонних розчинників включають N, N-диметилформамід або
 тетрагідрофуран.

Стадія конденсації (1a) також може бути проведена за допомогою звичайно
 використовуваних способів, переважно у присутності основи. Наприклад, амін формули (II)
 30 може бути введений у реакцію зі сполукою формули (III), у якій Q являє собою, переважно, атом
 бромі або мезилатну групу, переважно у присутності основи. Типові приклади основ включають
 карбонат або бікарбонат калію, натрію або цезію.

Переважно, стадію конденсації (1a) проводять у присутності розріджувача при температурі
 від кімнатної температури ($20^\circ C$) до $160^\circ C$ та впродовж часу від 1 до 72 годин. Переважно,
 температура реакції змінюється від кімнатної температури ($20^\circ C$) до $100^\circ C$. Переважно, час
 35 реакції становить від 12 до 48 годин.

Як правило, використовуваний розріджувач являє собою протонний або апротонний
 полярний розчинник. Прийнятні приклади протонних полярних розчинників включають спирти,
 такі як етанол. Прийнятні приклади полярних апротонних розчинників включають ацетон або N,
 N-диметилформамід.

40 Сполука, яку отримують у будь-якій стадії конденсації (1b) або (1a), може бути очищена за
 допомогою звичайно використовуваних способів, таких як флеш хроматографія та
 кристалізація.

Трициклічна індазольна похідна загальної формули (I), яку одержують за будь-якою стадією
 конденсації (1b) або (1a), може бути введена у реакцію з фармацевтично прийнятною
 45 органічною або неорганічною кислотою з утворенням її солі приєднання з кислотою.

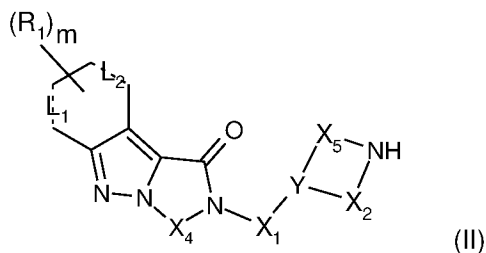
Утворення солі приєднання з кислотою трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I) з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою може бути виконане за допомогою звичайно використовуваних способів.

Наприклад, воно може бути проведене спочатку шляхом розчинення сполуки формули (I) у розчиннику та потім обробки розчину, отриманого таким способом, органічним або водним розчином потрібної кислоти.

Типові приклади розчинників включають етанол, ізопропанол, етилацетат та діетиловий ефір. Отримана сіль далі може бути відділена за допомогою звичайно використовуваних способів та, якщо прийнятно, очищена шляхом кристалізації.

Деякі проміжні сполуки формули (II) та (IV) є новими, та тому вони складають додатковий аспект даного винаходу.

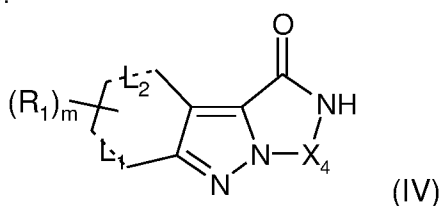
Відповідно, у додатковому аспекті, даний винахід відноситься до проміжних сполук формули (II):



у якій

X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , Y , L_1 , L_2 , R_1 та m приймають значення, зазначені вище у відношенні сполуки формули (I);

У ще одному додатковому аспекті, даний винахід відноситься до проміжних сполук формули (IV):



у якій

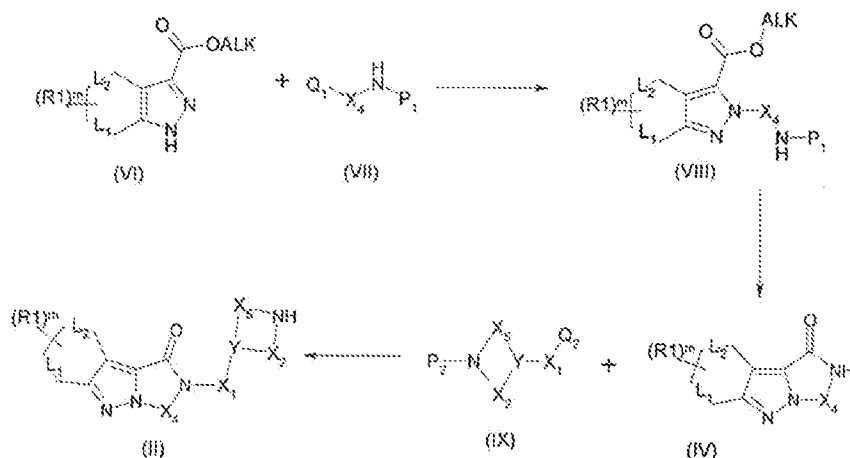
R_1 , L_1 , L_2 , X_4 та m приймають значення, зазначені вище у відношенні сполуки формули (I), за умови, що

коли R_1 являє собою H та L_1 та L_2 являють собою π зв'язок, X_4 відрізняється від CH_2CH_2 або $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$, та

коли R_1 являє собою H та L_1 та L_2 являють собою σ зв'язок, X_4 відрізняється від CH_2CH_2 .

Амін формули (II), а також трициклічні похідні формули (IV), можуть бути одержані за звичайно використовуваними способами, наприклад, як описано у схемі 1.

Схема 1



30

Схема синтезу забезпечує, як першу стадію, алкілювання похідної складного ефіру індазол-карбонової кислоти формули (VI) за допомогою алкілюючого агенту формули (VII), у якій Q_1 позначає відхідну групу, яку вибирають з групи, що включає атом галогену, мезілатну групу

(CH₃SO₃⁻) та тозилатну групу (p-MePhSO₃⁻), та P₁ позначає захисну групу кінцевих амінів, яку вибирають з групи, що включає 9-флуоренілметил-карбамат (Fmoc), трет-бутил-карбамат (Boc) та N-бензиліденамін. Переважно, Q₁ являє собою атом хлору, атом бромово або мезилатну групу.

Послідовно, захисну групу P₁ видаляють та отриманий первинний амін внутрішньомолекулярно вводять у реакцію із складною ефірною групою, що забезпечує одержання циклічного аміну формули (IV).

Останній алкілюють шляхом реакції з алкілюючим агентом формули (IX), у якій Q₂ позначає відхідну групу, вибрану з групи, що включає атом галогену, мезилатну групу (CH₃SO₃⁻) та тозилатну групу (p-MePhSO₃⁻) та P₂ позначає захисну групу кінцевих амінів, вибрану з групи, що включає 9-флуоренілметил-карбамат (Fmoc) та трет-бутил-карбамат (Boc). Переважно, Q₂ являє собою атом хлору, атом бромово або мезилатну групу.

Послідовно, захисну групу P₂ видаляють з утворенням аміних похідних формули (II).

Сполуки, представлені для прикладу у наступній Таблиці 1, можуть бути одержані за схемою синтезу, описаною вище.

ТАБЛИЦЯ 1

№	L ₁	L ₂	R1	R2	X1	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	Y	W	m	n
1	π	π	H	p-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
2	π	π	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH ₂	CH	N	1	1
3	π	π	7-F	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
4	π	π	7-CN	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
5	π	π	H	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH ₂	CH	N	1	1
6	π	π	7-CONH ₂	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
7	π	π	H	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH ₂ CO	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
8	π	π	H	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
9	π	π	H	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	COCH ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
10	π	π	H	p-F	CH ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃	CH ₂	CH	N	1	1
11	π	π	H	o-F p-OH	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	2
12	π	π	H	o-F p-CH ₂ OH	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	2
13	π	π	H	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃	CH ₂	CH	N	1	1
14	π	π	H	o-F p-CH ₂ NH ₂	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	2
15	π	π	H	o-F m'-CONH ₂	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	2
16	π	π	H	p-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
17	σ	σ	H	p-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
18	σ	σ	H	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	COCH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
19	σ	σ	H	o-F p-OH	CH ₂	(CH ₂) ₂	COCH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	2
20	π	π	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
21	π	π	H	o-F m-CONH ₂	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	2
22	π	π	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
23	π	π	H	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
24	π	π	H	p-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	CH ₂ CF ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
25	π	π	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	COCH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
26	π	π	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	COCH ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
27	π	π	H	p-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	CH ₂ CF ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
28	π	π	H	H	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	σ	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	N	CH	1	1
29	π	π	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	CH ₂ CF ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
30	π	π	H	H	CH ₂	(CH ₂) ₂	CH ₂ CF ₂	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
31	π	π	H	H	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	σ	(CH ₂) ₃	(CH ₂) ₂	N	CH	1	1
32	π	π	9-CF ₃	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
33	π	π	8-OH	o-F	CH ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1
34	π	π	H	o-F	CO	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	(CH ₂) ₂	CH	N	1	1

Типові приклади патологічних станів, які могли б мати користь з лікування новою трициклічною індазольною сполукою формули (I), що має селективну афінність до 5-HT_{2A} рецептору, включають деякі розлади центральної нервової системи, такі як, наприклад, розлади сну (Pora D. et al., J Neurosci. 2005; 25(49): 11231-11238), шизофренія (Kapur S et al., Am J Psychiatry. 1996; 153: 466-476) та неспокій (Van Oekelen D et al., Life Sci. 2003; 72(22): 2429-2449) а також розлади гладких м'язів або шлунково-кишкового тракту (Briejer MR et al., Neurogastroenterol Motil. 1997; 9(4): 231-237) або серцево-судинної системи (Nagatomo T et al.,

Pharmacol Ther. 2004; 104(1): 59-81). Більше того, зазначена фармацевтична композиція може бути ефективною у регулюванні внутрішньоочного тиску та, як наслідок, у лікуванні патологій, таких як глаукома (May JA et al., J Pharmacol Exp Ther. 2003; 306(1): 301-309).

Інший аспект даного винаходу відноситься до застосування описаної вище трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою, для одержання лікарського засобу для лікування патологічного стану, який вибирають з групи, яка складається з розладів центральної нервової системи, розладів гладких м'язів або шлунково-кишкового тракту або серцево-судинної системи, та патологій очей.

Більш особливо, даний винахід відноситься до застосування описаної вище трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою, для одержання лікарського засобу для лікування розладу центральної нервової системи, який вибирають з групи, що включає такі як: розлади сну, шизофренія, та неспокій.

Даний винахід також відноситься до застосування описаної вище трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою, для одержання лікарського засобу для лікування розладу гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, який вибирають з групи, що включає такі як: синдром подразненої прямої кишки (IBS), хронічний запор, діарея та функціональна диспепсія.

Даний винахід також відноситься до застосування описаної вище трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою, для одержання лікарського засобу для лікування розладу гладких м'язів серцево-судинної системи, який вибирають з групи, що включає такі як: гіпертензія, ішемія міокарда, ішемія головного мозку, мігрень, тромбоз та агрегація тромбоцитів.

Даний винахід також відноситься до застосування описаної вище трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I) або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою, для одержання лікарського засобу для лікування глаукоми.

Даний винахід додатково відноситься до способу лікування патологічного стану, який вибирають з групи, що включає розлади центральної нервової системи, розлади гладких м'язів або шлунково-кишкового тракту або серцево-судинної системи, та патології очей, який включає введення пацієнту, якому це необхідно, терапевтично ефективної кількості щонайменше однієї трициклічної індазольної сполуки формули (I), як описано вище, або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою.

Зокрема, розлади центральної нервової системи, які можуть лікуватися за допомогою способів даного винаходу, включають розлади сну, шизофренію та неспокій.

Розлади гладких м'язів шлунково-кишкового тракту, які можуть лікуватися за допомогою способів даного винаходу, включають синдром подразненої прямої кишки (IBS), хронічний запор, діарею та функціональну диспепсію.

Розлади гладких м'язів серцево-судинної системи, які можуть лікуватися за допомогою способів даного винаходу, включають гіпертензію, ішемію міокарда, ішемію головного мозку, мігрень, тромбоз та агрегацію тромбоцитів.

Патології очей, які можуть лікуватися за допомогою способів даного винаходу, включають глаукому.

Додатковий аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, яка включає ефективну кількість щонайменше однієї трициклічної індазольної сполуки формули (I), як описано вище, або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою та щонайменше один інертний фармацевтично прийнятний наповнювач.

Переважно, фармацевтичну композицію даного винаходу одержують у підходящих лікарських формах, які включають ефективну кількість щонайменше однієї трициклічної індазольної сполуки формули (I), як описано вище, або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою та щонайменше один інертний фармацевтично прийнятний наповнювач.

Тому, додатковий аспект даного винаходу відноситься до застосування зазначеної вище фармацевтичної композиції для лікування патологічного стану, який вибирають з групи, що включає розлади центральної нервової системи, такі як розлади сну, шизофренія та неспокій, розлади гладких м'язів або шлунково-кишкового тракту, такі як синдром подразненої прямої кишки (IBS), хронічний запор, діарея та функціональна диспепсія, або серцево-судинної системи, такі як гіпертензія, ішемія міокарда, ішемія головного мозку, мігрень, тромбоз та агрегація тромбоцитів, та патології очей, такі як глаукома.

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

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

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

10 Якщо вимагається спеціальними терапевтичними вимогами, фармацевтична композиція даного винаходу може містити інші фармакологічно активні інгредієнти, одночасне введення яких є корисним.

15 Кількість трициклічної індазольної сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою у фармацевтичній композиції даного винаходу може змінюватися у широких межах в залежності від відомих факторів, наприклад, таких як: тип патології, серйозність хвороби, маса тіла пацієнта, лікарська форма, вибраний шлях введення, кількість введення на добу та ефективність вибраної трициклічної індазольної сполуки формули (I). Однак, спеціаліст, кваліфікований у даній галузі техніки, може визначати оптимальну кількість легким та рутинним способом.

20 Як правило, кількість трициклічної індазольної сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі приєднання з кислотою у фармацевтичній композиції даного винаходу буде такою, щоб забезпечити рівень введення від 0,0001 до 100 мг/кг/добу. Переважно, рівень введення становить від 0,001 до 50 мг/кг/добу, та навіть більш краще від 0,01 до 10 мг/кг/добу.

25 Лікарські форми фармацевтичної композиції даного винаходу можуть бути одержані за способами, які відомі хіміку-фармацевту, та включають змішування, гранулювання, пресування, розчинення, стерилізацію та подібні.

Наступний опис призначений для додаткової ілюстрації даного винаходу, не обмежуючи його.

КОРОТКИЙ ОПИС ФІГУРИ

30 Фіг. 1 являє собою графічне представлення ефекту досліджуваних сполук після внутрішньочеревинного введення у дослідженні судомних рухів головою миші відповідно до процедури Дослідження С, представленої у цьому описі нижче. На вісі Y представлено кількість судомних рухів головою після внутрішньочеревинного введення сполук, показаних на вісі X.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

35 ¹H-ЯМР спектроскопія: a) Varian Gemini 200 (200МГц) b) Bruker 300 Avance (300 МГц); внутрішній стандарт = триметилсилан. [(s) = синглет; (d) = дублет; (t) = триплет; (q) = кватет; (qn) = квінтет; (sxt) = секстет; (spt) = септет; (bs) = широкий синглет; (bd) = широкий дублет; (dd) = дублет дублетів; (dt) = дублет триплетів; (tt) = триплет триплетів; (m) = мультиплет; J = константа взаємодії; δ = хімічний зсув (у част./млн.)].

40 Приклад 1

2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

1a) Метил 2-(2-хлоретил)-2H-індазол-3-карбоксилат

45 1-бром-2-хлоретан (70 мл; 0,84 моль) повільно додають до суспензії метилового складного ефіру 1H(2H)-індазол-3-карбонової кислоти (20 г; 0,084 моль), карбонату цезію (24,4 г; 0,177 моль) у ацетонітрилі (600 мл), що продовжують перемішувати при кімнатній температурі. Реакційну суміш тримають при перемішуванні при цій же температурі впродовж 3 днів, потім тверду речовину видаляють фільтруванням. Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску. Отриману таким чином сиру сполуку очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 8:2.

Приблизно 10 г метил 2-(2-хлоретил)-2H-індазол-3-карбоксилату отримують таким чином.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,9 – 4,1 (m, 5H); 5,24 (t, J=6,0 Гц; 2H); 7,2-7,4 (m, 2H); 7,79 (d; J=9,0 Гц; 1H); 8,02 (d; J=9,0 Гц; 1H).

55 1b) Метил 2-(2-азидоетил)-2H-індазол-3-карбоксилат

Азид натрію (8,8 г; 0,135 моль) додають до розчину метил 2-(2-азидоетил)-2H-індазол-3-карбоксилату (9 г, 0,038 моль) у диметилсульфоксиді (ДМСО) (100 мл) при енергійному перемішуванні при кімнатній температурі.

60 Реакційну суміш потім обробляють шляхом її охолодження до кімнатної температури, розводячи її водою (100 мл) та екстрагуючи її кілька разів етилацетатом (3 × 100 мл). Органічні

фази, зібрані разом, промивають водою (3 × 25 мл), потім насиченим розчином NaCl (30 мл) та, наприкінці, сушать за допомогою безводного Na₂SO₄. Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску, отримуючи таким чином приблизно 6 г метил 2-(2-азидоетил)-2H-індазол-3-карбоксилату, який використовують для наступних реакцій без

5 додаткових стадій очищення.

¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,87 (t, J=6,0 Гц; 2H); 4,04 (s, 3H); 5,11 (t, J=6,0 Гц; 2H); 7,2 – 7,4 (m, 2H); 7,80 (t, J=9,0 Гц; 1H); 8,01 (d, J=9,0 Гц; 1H).

1с) 3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-он

Суспензію, що містить метил 2-(2-азидоетил)-2H-індазол-3-карбоксилат (6 г; 0,024 моль), 10 % паладію на вугіллі (0,5 г; 0,5 ммоль) у 5н. гідрохлоридному розчині етанолу (100 мл) поміщають у систему Пара для гідрогенізації у атмосфері водню при кімнатній температурі на 24 години.

Після закінчення реакції, суспензію відфільтровують через целіт та розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску.

15 Отриманий таким чином сирий продукт розчиняють у абсолютному етанолі (250 мл), додають триетиламін (12 мл; 0,12 моль) та перемішують при зрошенні впродовж 48 годин. Потім реакцію зупиняють шляхом видалення розчинника шляхом випарювання при зниженому тиску. Залишок переносять у воду (100 мл) та екстрагують дихлорометаном (ДХМ) (3 × 150 мл). Органічну фазу, зібрану разом, потім промивають насиченим розчином NaCl (50 мл) та сушать за допомогою безводного Na₂SO₄. Отримують приблизно 3 г сирого продукту. Його очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 8:2. Таким чином, отримують 1,5 г 3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону.

20 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 3,6-3,8 (m, 2H); 4,64 (t, J=6,0 Гц; 2H); 7,26 (t, J=9,0 Гц; 1H); 7,36 (t, J=9,0 Гц; 1H); 7,75 (d, J=9,0 Гц; 1H); 7,98 (d, J=9,0 Гц; 1H).

1d) Трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-2(1H)-іл) метил]піперидин-1-карбоксилат

60 % NaN (0,72 г; 0,018 моль) додають до розчину 3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону (2,7 г; 0,015 моль) у диметилформаміді (ДМФА) (50 мл), що продовжують перемішувати при кімнатній температурі.

Реакційну суміш продовжують перемішувати при цій же температурі у атмосфері азоту впродовж 2 годин 30 хвилин, потім повільно додають розчин трет-бутил 4-[[метилсульфоніл]окси]метил]піперидин-1-карбоксилату (4,4 г; 0,015 моль) у ДМФА (25 мл). Після закінчення додавання, суміш нагрівають при 150 °C впродовж 6 годин. Потім реакцію зупиняють шляхом охолодження суміші при кімнатній температурі та шляхом видалення розчинника шляхом випарювання при зниженому тиску. Залишок переносять у дихлорометан та потім фільтрують через силікагелевий фільтр. Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску, таким чином отримуючи 3,5 г трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилату, що використовують у наступних реакціях без додаткових стадій очищення.

40 ¹H-ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ: 1,1 – 1,4 (m, 2H); 1,45 (s, 9H); 1,6 – 1,8 (m, 2H); 1,9 – 2,1 (m, 1H); 2,71 (bt, J=13,2 Гц; 2H); 3,4 – 3,6 (m, 2H); 3,89 (t, J=6,6 Гц; 2H); 4,0 – 4,3 (m, 2H); 4,69 (t, J=6,6 Гц; 2H); 7,2 – 7,4 (m, 2H); 7,75 (d, J=8,7 Гц; 1H); 8,16 (d, J=8,7 Гц; 1H).

1е) 2-(піперидин-4-ілметил)-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

45 Розчин, що містить трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (3,5 г; 0,009 моль), етилацетат (20 мл) та 3М гідрохлоридний розчин етанолу (10 мл), продовжують перемішувати при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Потім реакцію зупиняють шляхом фільтрування твердої речовини, яка утворилася, та промивання її етилацетатом. Таким чином, отримують 1,5 г 2-(піперидин-4-ілметил)-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлориду, який використовують для наступної реакції без додаткових стадій очищення.

50 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆+D₂O) δ: 1,38 (bq, J=9,0 Гц; 2H); 1,81 (bd, J=12,0 Гц; 2H); 1,9 – 2,1 (m, 1H); 2,80 (bt, J=9,0 Гц; 2H); 3,25 (bd, J=12,0 Гц; 2H); 3,42 (d, J=6,0 Гц; 2H); 3,81 (t, J=6,0 Гц; 2H); 4,74 (t, J=6 Гц; 2H); 7,27 (t, J=9,0 Гц; 1H); 7,36 (t, J=9,0 Гц; 1H); 7,75 (d, J=9,0 Гц; 1H); 8,00 (d, J=9,0 Гц; 1H).

1f) 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

60 Розчин, що містить 2-(піперидин-4-іл-метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид (528 мг; 1,64 ммоль), карбонат калію (610 мг; 4,4 ммоль), 4-фторфенетил бромід (450 мг; 2,2 ммоль) у етанолі (10 мл), продовжують перемішувати при зрошенні протягом 24

годин. Потім реакцію зупиняють шляхом охолодження суміші при кімнатній температурі та концентрування розчиннику при зниженому тиску. Залишок переносять у ДХМ (30 мл) та промивають у зазначеному порядку насиченим розчином NaHCO_3 (2×20 мл), водою (2×15 мл) та насиченим розчином NaCl (10 мл). Органічну фазу потім сушать за допомогою Na_2SO_4 та розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску. Твердий сирий продукт потім очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 9:1. Очищений таким чином продукт розчиняють у суміші діетиловий ефір:етанол у співвідношенні 10:1 (10 мл) та обробляють при кімнатній температурі 3М гідрохлоридним розчином етанолу (0,33 мл). Утворену таким чином тверду речовину фільтрують та кристалізують за допомогою суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір у співвідношенні 3:7. Таким чином, отримують 250 мг 2-({1-[2-(4-фторфеніл)-етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлориду.

^1H -ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ : 1,49 – 1,78 (m, 2H); 1,81 – 2,10 (m, 3H); 2,76 – 2,99 (m, 2H); 3,00 – 3,12 (m, 2H); 3,17 – 3,40 (m, 2H); 3,47 (d, $J=6,61$ Гц; 2H); 3,51 – 3,67 (m, 2H); 3,93 (t, $J=6,11$ Гц; 2H); 4,75 (t, $J=6,11$ Гц; 2H); 7,11 – 7,42 (m, 6H); 7,76 (dt, $J=8,59$ Гц; $J=0,99$ Гц; 1H); 8,01 (dt, $J=8,26$ Гц; $J=1,16$ Гц; 1H); 10,51 (bs, 1H).

Приклад 2

2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-он
2a) Трет-бутил-2-брометилкарбамат

Триетиламін (2,02 г; 0,020 моль) додають краплинним способом до розчину 2-брометанаміну (2,04 г; 0,010 моль) та трет-бутоксикарбонільного ангідриду (1,74 г; 0,010 моль) у дихлорометані (50 мл), що тримають при перемішуванні при 0°C . Реакцію продовжують перемішувати протягом 15 хвилин при 0°C , потім протягом 8 годин при кімнатній температурі. Цю суміш промивають водою (2×50 мл) та органічну фазу сушать на Na_2SO_4 . Після видалення розчиннику шляхом випарювання при зниженому тиску, залишок очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 8:2. Таким чином, отримують 1,79 г трет-бутил-2-брометил-карбамату. Цю тверду речовину використовують для наступної реакції без додаткових стадій очищення.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 1,41 (s, 9H); 3,24-3,59 (m, 4H); 4,95 (bs, 1H).

2b) Метил 2-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]-2H-індазол-3-карбоксилат

Карбонат цезію (19,5 г; 0,06 моль) додають до розчину метил 1H-індазол-3-карбоксилату (3,5 г; 0,02 моль) та трет-бутил-2-брометилкарбамату (8,9 г; 0,04 моль) у ДМФА (30 мл), що тримають при перемішуванні при кімнатній температурі. Цю суміш тримають при енергійному перемішуванні при кімнатній температурі впродовж 48 годин, потім обробляють шляхом додавання води (50 мл) та, послідовно, 1М HCl до одержання рН 6.

Водну фазу екстрагують етилацетатом (3×50 мл) та органічні фази, зібрані разом, промивають насиченим розчином NaCl (10 мл), потім сушать на Na_2SO_4 . Після видалення розчиннику шляхом випарювання при зниженому тиску, залишок очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі; використовуючи як елюент суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 6:4. Таким чином, отримують 2,87 г метил 2-[2-(трет-бутоксикарбоніламіно)етил]-2H-індазол-3-карбоксилату, що використовують для наступної реакції без додаткових стадій очищення.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 1,36 (s, 9H); 3,74 (q, 2H, $J=5,5$ Гц); 4,03 (s, 3H); 4,89-5,07 (bs, 1H); 5,03 (t, 2H, $J=5,5$ Гц); 7,23-7,42 (m, 2H); 7,79 (dt, 1H, $J=7,5$ Гц; $J=1,6$ Гц); 8,02 (dt, 1H, $J=7,5$ Гц; $J=1,6$ Гц).

2c) 3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-он

Розчин 1,25М HCl у етанолі (48 мл; 0,06 моль) повільно додають до розчину метил 2-[2-(трет-бутоксикарбоніламін)етил]-2H-індазол-3-карбоксилату (6,38 г; 0,02 моль) у етилацетаті (50 мл), що продовжують перемішувати при кімнатній температурі. Отриману таким чином суміш тримають при перемішуванні при кімнатній температурі впродовж 2 годин. Розчинник потім видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та залишок обробляють етилацетатом (20 мл) при кімнатній температурі та фільтрують. Отриману таким чином тверду речовину розчиняють у метанолі (10 мл) та карбонат цезію (13,0 г; 0,04 моль) додають до отриманого розчину, що продовжують перемішувати при кімнатній температурі. Цю суміш тримають при перемішуванні впродовж 16 годин при кімнатній температурі, потім розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску. Залишок переносять у воду (50 мл) та водну фазу екстрагують кілька разів етилацетатом (5×50 мл). Органічні фази, зібрані разом, сушать на Na_2SO_4 та приблизно 4 г сирого продукту отримують після видалення розчиннику шляхом випарювання при зниженому тиску. Сирий продукт потім очищують за допомогою флеш

хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 8:2 як елюент. Таким чином, отримують 3,4 г 3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-1(2H)-ону.

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 3,93 (dt, 2H, J=6,7 Гц; J=1,7 Гц); 4,72 (t, 2H, J=6,7 Гц); 6,35 (bs, 1H); 7,27-7,46 (m, 2H); 7,78 (dt, 1H, J=8,4 Гц; J=1,4 Гц); 8,16 (dt, 1H, J=8,4 Гц; J=1,4 Гц).

5 2d) Трет-бутил 3-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-2(1H)-іл)-метил]-піперидин-1-карбоксилат

Продукт одержують слідуючи способу, описаному у прикладі 1d), але використовуючи трет-бутил 3-[(метилсульфоніл)окси]метил]-піперидин-1-карбоксилат як реагент. Таким чином, отримують 3,8 г трет-бутил 3-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-2(1H)-іл)-метил]піперидин-1-карбоксилату.

10 ¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1,20 – 1,45 (m, 1H); 1,43 (s, 3H); 1,55 – 2,10 (m, 4H); 2,65 – 3,05 (m, 2H); 3,30 – 3,75 (m, 2H); 3,75 – 4,05 (m, 2H); 3,90 (t, 2H, J=6,1 Гц); 4,72 (t, 2H, J=6,1 Гц); 7,25 – 7,45 (m, 2H); 7,76 (dt, 1H, J=8,4 Гц; J=1,1 Гц); 8,15 (dt, 1H, J=8,0 Гц; J=1,3 Гц).

15 2e) 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-3,4-дигідро-піразино[1,2-*b*]індазол-1(2H)-он

Розчин 1,25M HCl у етанолі (4,8 мл; 0,006 моль) додають до розчину, що містить трет-бутил 3-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (0,77 г; 0,002 моль) у етилацетаті (7 мл), що продовжують перемішувати при кімнатній температурі.

Отриману таким чином суміш тримають при перемішуванні при кімнатній температурі впродовж 2 годин, потім розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску. Отриманий таким чином залишок переносять у етилацетат (5 мл) та фільтрують. Твердий продукт розчиняють за допомогою 1-(2-брометил)-4-фторбензолу (0,81 г; 0,004 моль) у безводному ДМФА (10 мл). Карбонат цезію (1,95 г; 0,006 моль) додають до отриманого розчину, що продовжують перемішувати при кімнатній температурі. Потім цю суміш тримають при енергійному перемішуванні при кімнатній температурі впродовж 48 годин та потім обробляють шляхом додавання води (20 мл) та етилацетату (25 мл). Водну фазу екстрагують кілька разів етилацетатом (3 × 20 мл) та органічні фази, зібрані разом, сушать на Na₂SO₄. Розчинник потім видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 7:3 як елюент.

Таким чином, отримують 170 мг 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-1(2H)-ону.

35 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,00 (d, J=8,48 Гц; 1H); 7,75 (d, J=8,77 Гц; 1H); 7,31 – 7,41 (m, 1H); 7,18 – 7,30 (m, 3H); 6,99 – 7,11 (m, 2H); 4,70 (t, J=6,14 Гц; 2H); 3,88 (t, J=6,14 Гц; 2H); 3,32 – 3,56 (m, 2H); 2,63 – 2,86 (m, 4H); 2,39 – 2,47 (m, 2H); 1,79 – 2,11 (m, 3H); 1,67 (d, J=10,23 Гц; 2H); 1,35 – 1,53 (m, 1H); 1,03 (d, J=9,35 Гц; 1H).

Приклад 5

2-({1-[2-(2-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

40 Продукт одержують слідуючи способу, описаному у прикладі 2e), але використовуючи 1-(2-брометил)-2-фторбензол як реагент. Бажаний продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 9:1 як елюент.

Таким чином, отримують 350 мг 2-({1-[2-(2-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-1(2H)-ону гідрохлориду.

45 ¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 10,81 (bs, 1H); 8,00 (dt, J=1,16; 8,26 Гц; 1H); 7,76 (d, J=8,59 Гц; 1H); 7,09 – 7,42 (m, 6H); 4,71 – 4,81 (m, 2H); 3,93 (t, J=6,28 Гц; 2H); 3,48 – 3,70 (m, 3H); 3,06 – 3,46 (m, 5H); 2,67 – 3,00 (m, 2H); 2,36 – 2,47 (m, 1H); 1,66 – 2,05 (m, 3H); 1,05 – 1,39 (m, 1H).

Приклад 8

50 2-({1-[2-(2-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-1(2H)-он

Продукт одержують слідуючи способу, описаному у прикладі 2e), але використовуючи трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (отриманий у прикладі 1d) та 1-(2-брометил)-2-фторбензол як реагенти. Бажаний продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 95:5 як елюент.

55 Таким чином, отримують 160 мг 2-({1-[2-(2-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4-дигідропіразино[1,2-*b*]індазол-1(2H)-ону.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-*d*₆) δ: 8,00 (d, J=8,18 Гц; 1H); 7,74 (d, J=8,48 Гц; 1H); 7,17 – 7,41 (m, 4H); 7,05 – 7,16 (m, 2H); 4,70 (t, J=6,30 Гц; 2H); 3,90 (t, J=6,30 Гц; 2H); 3,41 (d, J=7,02 Гц; 2H); 2,91

(d, $J=10,52$ Гц; 2H); 2,76 (t, $J=7,50$ Гц; 2H), 1,86 – 2,06 (m, 2H); 1,55 – 1,83 (m, 3H); 1,12 – 1,37 (m, 2H).

Приклад 10

2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону дигідрохлорид

10a) трет-бутил-3-бромпропілкарбамат

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2a), використовуючи 3-бромпропан-1-амін як реагент. Цей продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 95:5 як елюент. Таким чином, отримують 1,77 г трет-бутил-3-бромпропілкарбамату.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 1,41 (s, 9H); 2,02 (qn, 2H, $J=6,5$ Гц); 3,24 (t, 2H, $J=6,5$ Гц); 3,41 (t, 2H, $J=6,5$); 4,7 (bs, 1H).

10b) Метил 2-[3-(трет-бутоксикарбоніламін)пропіл]-2H-індазол-3-карбоксилат

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2b), використовуючи трет-бутил-3-бромпропілкарбамат як реагент. Цей продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 7:3 як елюент.

Таким чином, отримують 3,13 г метил 2-[3-(трет-бутоксикарбоніламін)пропіл]-2H-індазол-3-карбоксилату.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 1,43 (s, 9H); 2,16 (qn, 2H, $J=6,5$ Гц); 3,10 (q, 2H, $J=6,5$ Гц); 4,03 (s, 3H); 4,97 (t, 2H, $J=6,5$ Гц); 4,90-5,10 (bs, 1H); 7,20-7,40 (m, 2H); 7,76 (dt, 1H, $J=8,3$ Гц; $J=1,1$ Гц); 8,01 (dt, 1H, $J=7,3$ Гц; $J=1,3$ Гц).

10c) 2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-он

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2c), використовуючи метил 2-[3-(трет-бутоксикарбоніламін)пропіл]-2H-індазол-3-карбоксилат як реагент. Цей продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш пентан:діетиловий ефір у співвідношенні 95:5 як елюент. Таким чином, отримують 3,5 г 2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 2,42 (qn, 2H, $J=6,6$ Гц); 3,43 (q, 2H, $J=6,6$ Гц); 4,82 (t, 2H, $J=6,6$ Гц); 6,38 (bs, 1H); 7,20-7,45 (m, 2H); 7,74 (dt, 1H, $J=8,4$ Гц; $J=1,2$ Гц); 8,06 (dt, 1H, $J=8,4$ Гц; $J=1,4$ Гц).

10d) Трет-бутил 3-({1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-2(3H)-іл}метил)піперидин-1-карбоксилат

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 1d), використовуючи 2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-он та трет-бутил 3-({(метилсульфоніл)окси}метил)піперидин-1-карбоксилат як реагенти. Таким чином, отримують 3,6 г трет-бутил 3-({1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-2(3H)-іл}метил)піперидин-1-карбоксилату.

^1H -ЯМР (200 МГц, CDCl_3) δ : 1,15 – 1,40 (m, 1H); 1,44 (s, 3H); 1,50 – 2,10 (m, 4H); 2,45 (qn, 2H, $J=6,7$ Гц); 2,55 – 2,95 (m, 2H); 3,40 – 3,70 (m, 1H); 3,45 (t, 2H, $J=6,7$ Гц); 3,80 – 4,15 (m, 3H); 4,77 (t, 2H, $J=6,7$ Гц); 7,15 – 7,40 (m, 2H); 7,72 (dt, 1H, $J=8,6$ Гц; $J=1,0$ Гц); 7,94 (dt, 1H, $J=8,3$ Гц; $J=1,2$ Гц).

10e) 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону дигідрохлорид

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2e), використовуючи трет-бутил 3-({1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-2(3H)-іл}метил)піперидин-1-карбоксилат як реагент. Амінний продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 9:1 як елюент. Очищений продукт розчиняють у суміші діетиловий ефір:етанол у співвідношенні 10:1 (10 мл) та обробляють при кімнатній температурі за допомогою 3M HCl у етанолі (0,33 мл). Утворену таким чином тверду речовину фільтрують та кристалізують з суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір у співвідношенні 8:2. Таким чином, отримують 188 мг 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону дигідрохлориду.

^1H -ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 11,24 (bs, 1H); 10,96 (bs, 1H); 7,79 – 7,86 (m, 1H); 7,70 (d, $J=8,59$ Гц; 1H); 7,25 – 7,41 (m, 3H); 7,01 – 7,25 (m, 3H); 4,64 – 4,88 (m, 2H); 3,00 – 3,85 (m, 10H); 2,67 – 2,97 (m, 2H); 2,53 – 2,65 (m, 1H); 2,24 – 2,43 (m, 1H); 1,80 – 2,04 (m, 3H); 1,14 – 1,39 (m, 1H).

Приклад 13

2-({1-[2-(2-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону дигідрохлорид

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 10е), використовуючи 1-(2-брометил)-2-фторбензол як реагент. Амінний продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 9:1 як елюент. Кінцевий продукт натомість очищують шляхом кристалізації з суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір у співвідношенні 8:2. Таким чином, отримують 163 мг 2-({1-[2-(2-фторфеніл)етил]піперидин-3-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону дигідрохлориду.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 11,19 (bs, 1H); 10,40 (bs, 1H); 7,83 (d, J=8,26 Гц; 1H); 7,70 (d, J=8,92 Гц; 1H); 7,25 – 7,45 (m, 3H); 7,11 – 7,24 (m, 3H); 4,59 – 4,91 (m, 2H); 3,04 – 3,86 (m, 10H); 2,68 – 3,04 (m, 2H); 2,54 – 2,63 (m, 1H); 2,21 – 2,44 (m, 1H); 1,79 – 2,05 (m, 3H); 1,15 – 1,37 (m, 1H).

Приклад 16

2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону гідрохлорид

16a) Трет-бутил 4-((1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-2(3H)-іл)метил)піперидин-1-карбоксилат

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 1d), використовуючи 2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-он як реагент. Цей продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш пентан:діетиловий ефір у співвідношенні 95:5 як елюент. Таким чином, отримують 3,40 г трет-бутил 4-((1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-2(3H)-іл)метил)піперидин-1-карбоксилату.

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 2,41 (s, 3H); 7,26 (d, 2H, J=8,1 Гц); 7,45 (d, 2H, J=8,1 Гц); 7,57 (d, 1H, J=13,6 Гц); 7,99 (d, 1H, J=13,6 Гц).

16b) 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону гідрохлорид

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 10е), використовуючи трет-бутил 4-((1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-2(3H)-іл)метил)піперидин-1-карбоксилат як реагент. Амінний продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 95:5 як елюент. Кінцевий продукт натомість очищують з суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір у співвідношенні 4:6. Таким чином, отримують 167 мг 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону гідрохлориду.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,63 (bs, 1H); 7,82 (d, J=8,59 Гц; 1H); 7,70 (d, J=8,92 Гц; 1H); 7,25 – 7,40 (m, 3H); 7,10 – 7,25 (m, 3H); 4,72 (t, J=6,94 Гц; 2H); 3,45 – 3,70 (m, 4H); 3,43 (t, J=6,44 Гц; 2H); 2,75 – 3,35 (m, 7H); 2,37 (q, J=6,69 Гц; 2H); 1,85 – 2,10 (m, 3H); 1,50 – 1,85 (m, 2H).

Приклад 17

2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4,7,8,9,10-езагідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

17a) Трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4,7,8,9,10-езагідропіразино[1,2-b]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 1d), використовуючи 3,4,7,8,9,10-езагідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-он як реагент. Сирий продукт використовують для наступної реакції без додаткових стадій очищення.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 4,17 – 4,28 (m, 2H); 3,92 (d, J=12,86 Гц; 2H); 3,66 – 3,77 (m, 2H); 3,26 – 3,35 (m, 2H); 2,59 – 2,72 (m, 4H); 2,55 (t, J=5,85 Гц; 2H); 1,77 – 1,93 (m, 1H); 1,53 – 1,76 (m, 6H); 1,39 (s, 9H); 1,02 (dd, 2H).

17b) 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4,7,8,9,10-езагідро-піразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2е), використовуючи трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4,7,8,9,10-езагідропіразино[1,2-b]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат як реагент. Цей продукт очищують шляхом кристалізації з суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір. Таким чином, отримують 0,2 г 2-({1-[2-(4-фторфеніл)етил]піперидин-4-іл}метил)-3,4,7,8,9,10-езагідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлориду.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,47 (bs, 1H); 7,26 – 7,40 (m, 2H); 7,10 – 7,23 (m, 2H); 4,19 – 4,32 (m, 2H); 3,73 (t, J=5,95 Гц; 2H); 3,46 – 3,59 (m, 2H); 3,35 (d, J=6,61 Гц; 2H); 3,12 – 3,27 (m, 2H); 2,98 – 3,11 (m, 2H); 2,77 – 2,96 (m, 2H); 2,65 (t, J=5,78 Гц; 2H); 2,56 (t, J=5,78 Гц; 2H); 1,44 – 2,05 (m, 9H).

Приклад 20

2-[(1-фенетилпіперидин-4-іл)метил]-3,4-дигідропіразино[1,2-б]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 10е), використовуючи трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-б]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (приклад 1d) та фенетил-бромід як реагенти. Амінний продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 85:15 як елюент. Кінцевий продукт натомість очищують шляхом кристалізації з суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір у співвідношенні 3:7. Таким чином, отримують 121 мг 2-[(1-фенетилпіперидин-4-іл)метил]-3,4-дигідропіразино[1,2-б]індазол-1(2H)-ону гідрохлориду.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 10,84 (bs, 1H); 8,01 (d, J=8,26 Гц; 1H); 7,76 (d, J=8,59 Гц; 1H); 7,13 – 7,44 (m, 7H); 4,75 (t, J=6,11 Гц; 2H); 3,94 (t, J=6,11 Гц; 2H); 3,51 – 3,67 (m, 2H); 3,47 (d, J=6,94 Гц; 2H); 3,01 – 3,39 (m, 6H); 2,78 – 3,02 (m, 2H); 1,81 – 2,28 (m, 3H); 1,53 – 1,79 (m, 2H).

Приклад 22

2-[(1-фенетилпіперидин-4-іл)метил]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-б]індазол-1-он

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2е), використовуючи трет-бутил 4-[(1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-б]індазол-2(3H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (приклад 16а) та фенетил-бромід як реагенти. Цей продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 95:5 як елюент. Таким чином, отримують 223 мг 2-[(1-фенетилпіперидин-4-іл)метил]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-б]індазол-1-ону.

¹H-ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ: 7,82 (d, J=8,18 Гц; 1H); 7,69 (d, J=8,48 Гц; 1H); 7,07 – 7,40 (m, 7H); 4,68 (t, J=7,02 Гц; 2H); 3,34 – 3,55 (m, 4H); 2,94 (d, J=11,40 Гц; 2H); 2,65 – 2,79 (m, 2H); 2,33 (qn, J=6,65 Гц; 2H); 1,97 (t, J=10,82 Гц; 2H); 1,59 – 1,83 (m, 3H); 1,15 – 1,37 (m, 2H).

Приклад 25

2-[(1-(фенілацетил)піперидин-4-іл)метил]-3,4-дигідропіразино[1,2-б]індазол-1(2H)-он

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2е), використовуючи трет-бутил 4-[(1-оксо-3,4-дигідропіразино[1,2-б]індазол-2(1H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (приклад 1d) та бензол ацетил-хлорид як реагенти. Цей продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 9:1 як елюент. Таким чином, отримують 104 мг 2-[(1-(фенілацетил)піперидин-4-іл)метил]-3,4-дигідропіразино[1,2-б]індазол-1(2H)-ону.

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 0,85 – 1,15 (m, 1H); 1,15 – 1,35 (m, 1H); 1,85 – 2,15 (m, 1H); 2,61 (td, 1H, J=13,2 Гц; J=2,8 Гц); 2,95 (td, 1H, J=13,2 Гц; J=2,8 Гц); 3,39 (dd, 1H, J=13,7 Гц; J=6,9 Гц); 3,54 (dd, 1H, J=13,7 Гц; J=7,5 Гц); 3,73 (s, 2H); 3,75-4,05 (m, 2H); 3,84 (t, 2H, J=6,3 Гц); 3,86 (d, 2H, J=6,3 Гц); 4,67 (t, 2H, J=6,3 Гц); 7,10 – 7,45 (m, 7H); 7,76 (dt, 1H, J=8,3 Гц; J=1,1 Гц); 8,14 (dt, 1H, J=8,2 Гц; J=1,1 Гц).

Приклад 26

2-[(1-(фенілацетил)піперидин-4-іл)метил]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-б]індазол-1-он

Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 2е), використовуючи трет-бутил 4-[(1-оксо-4,5-дигідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-б]індазол-2(3H)-іл)метил]піперидин-1-карбоксилат (приклад 16а) та бензолацетил-хлорид як реагенти. Цей продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 9:1 як елюент. Таким чином, отримують 141 мг 2-[(1-(фенілацетил)піперидин-4-іл)метил]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-б]індазол-1-ону.

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 0,85 – 1,45 (m, 2H); 1,85 – 2,15 (m, 1H); 2,39 (qn, 2H, J=6,7 Гц); 2,64 (td, 1H, J=12,5 Гц; J=2,2 Гц); 2,98 (td, 1H, J=12,5 Гц; J=2,2 Гц); 3,25 – 3,45 (m, 4H); 3,50 – 3,70 (m, 1H); 3,75 (s, 2H); 3,89 (bd, 2H, J=14,2 Гц); 4,50 – 4,80 (m, 2H); 4,67 (t, 2H, J=7,1 Гц); 7,10 – 7,45 (m, 7H); 7,72 (dt, 1H, J=8,6 Гц; J=1,1 Гц); 7,93 (dt, 1H, J=8,2 Гц; J=1,1 Гц).

Приклад 28

2-[3-(4-фенілпіперидин-1-іл)пропіл]-3,4-дигідропіразино[1,2-б]індазол-1(2H)-он гідрохлорид
28а) 1-(3-хлоропропіл)-4-фенілпіперидин

Твердий карбонат цезію (195 г; 0,6 ммоль) додають до розчину 4-фенілпіперидину (32 г; 0,2 моль), 1-бром-3-хлоропропану (40 мл; 0,4 ммоль) у безводному ДМФА (300 мл), що продовжують перемішувати при кімнатній температурі. Цю суміш тримають при перемішуванні при цій же температурі впродовж 12 годин. Воду (1000 мл) та етилацетат (500 мл) додають для припинення реакції. Після розділення фаз, водну фазу екстрагують кілька разів етилацетатом (3 × 500 мл). Органічні фази, зібрані разом, промивають відповідно водою (100 мл) та насиченим розчином NaCl (100 мл), та потім сушать на безводному Na₂SO₄. Розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску та залишок очищують за допомогою флеш хроматографії на

силікагелі, використовуючи суміш гексан:етилацетат у співвідношенні 1:1 як елюент. Таким чином, 29,5 г 1-(3-хлоропропіл)-4-фенілпіперидину отримують у вигляді безбарвного масла.

¹H-ЯМР (200 МГц, CDCl₃) δ: 1,75 – 1,90 (m, 2H); 1,90 – 2,15 (m, 6H); 2,35 – 2,65 (m, 3H); 3,02 (bd, 2H, J=6,4 Гц); 3,64 (t, 2H, J=6,4 Гц); 7,05 – 7,45 (m, 5H).

5 28b) 2-[3-(4-фенілпіперидин-1-іл)пропіл]-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлорид

Розчин 3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону (375 мг; 2,0 ммоль) у суміші тетрагідрофуран:диметилформамід (ДМФА) у співвідношенні 1:1 (4 мл) додають краплинним способом до суспензії NaN 55 % у мінеральному маслі (104 мг; 2,4 ммоль) у безводному тетрагідрофурані (ТГФ), що продовжують перемішувати при кімнатній температурі у атмосфері аргону. Цю суміш тримають при перемішуванні при цій же температурі у інертній атмосфері впродовж 1 години; потім, повільно додають розчин 1-(3-хлоропропіл)-4-фенілпіперидину (4,4 г; 0,015 моль) у ДМФА (25 мл). Після закінчення додавання, суміш нагрівають при температурі зрошення впродовж 6 годин. Потім реакцію зупиняють шляхом охолодження суміші до кімнатної температури та шляхом додавання етилацетату (10 мл). Потім цю суміш фільтрують через силікагелевий фільтр, далі розчинник видаляють шляхом випарювання при зниженому тиску. Залишок очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:метанол у співвідношенні 9:1 як елюент. Очищений таким чином продукт розчиняють у суміші діетиловий ефір:етанол у співвідношенні 10:1 (10 мл) та обробляють при кімнатній температурі за допомогою 3М HCl у етанолі (0,33 мл). Утворену таким чином тверду речовину фільтрують та кристалізують з суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір у співвідношенні 1:1. Таким чином, отримують 197 мг 2-[3-(4-фенілпіперидин-1-іл)пропіл]-3,4-дигідропіразино[1,2-b]індазол-1(2H)-ону гідрохлориду.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,88 (bs, 1H); 8,02 (dt, J=1,16 Гц; J=8,26 Гц; 1H); 7,77 (dt, J=0,93 Гц; J=8,55 Гц; 1H); 7,18 – 7,42 (m, 7H); 4,74 – 4,81 (m, 2H); 3,89 – 4,03 (m, 2H); 3,65 (t, J=6,44 Гц; 2H); 3,57 (d, J=11,72 Гц; 2H); 2,92 – 3,18 (m, 4H); 2,70 – 2,87 (m, 1H); 2,01 – 2,26 (m, 4H); 1,94 (d, J=12,55 Гц; 2H).

Приклад 31

2-[3-(4-фенілпіперидин-1-іл)пропіл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону гідрохлорид

30 Продукт отримують, використовуючи спосіб, описаний у прикладі 28b), використовуючи 2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-он (приклад 10с) як реагент. Амінний продукт очищують за допомогою флеш хроматографії на силікагелі, використовуючи суміш хлороформ:етанол у співвідношенні 85:15 як елюент. Кінцевий продукт натомість очищують шляхом кристалізації з суміші ізопропанол:діізопропіловий ефір у співвідношенні 1:1. Таким чином, отримують 317 мг 2-[3-(4-фенілпіперидин-1-іл)пропіл]-2,3,4,5-тетрагідро-1H-[1,4]діазепіно[1,2-b]індазол-1-ону гідрохлориду.

¹H-ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ: 10,94 (bs, 1H); 7,84 (dt, J=1,11 Гц; J=8,34 Гц; 1H); 7,71 (dt, J=0,97 Гц; J=8,63 Гц; 1H); 7,29 – 7,40 (m, 3H); 7,16 – 7,29 (m, 4H); 4,73 (t, J=7,02 Гц; 2H); 3,55 – 3,73 (m, 5H); 3,44 (t, J=6,36 Гц; 2H); 2,97 – 3,21 (m, 4H); 2,83 (tt, J=3,63 Гц; J=12,14 Гц; 1H); 2,42 (qn, J=6,65 Гц; 2H); 2,04 – 2,26 (m, 4H); 1,96 (d, J=13,87 Гц; 2H).

Фармакологія

Фармакологічні властивості сполук формули (I) відповідно до даного винаходу оцінюють за допомогою способів, описаних у наступних розділах Дослідження А, В та С.

Дослідження А (in vitro)

45 Афіність сполук формули (I) відповідно до даного винаходу до людського рекомбінантного 5-HT_{2A} серотонінового рецептору продемонстрована за допомогою стандартного способу Bonhaus DW, Bach C, DeSouza A, Rich Salazar FH, Matsuoka BD, Zuppan P, Chan HW та Eglen RM (1995) у "The pharmacology and distribution of human 5-hydroxytryptamine 2B (5-HT_{2B}) receptor gene products: comparison with 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptors". Br. J. Pharmacol. 115: 622 – 628.

Зокрема, зв'язування з людським 5-HT_{2A} серотоніновим рецептором проводять, використовуючи, як вихідний матеріал, препарат мембран зі стійкої рекомбінантної CHO-K1 клітинної лінії, що експресує людський 5-HT_{2A} рецептор.

55 Дослідження заміщення проводять, використовуючи 0,5 нМ [³H]-кетансерін як радіоліганд. Цю концентрацію вибирають на основі досліджень насичення, що дає можливість отримати B_{max} 0,51 пмоль/мг білку та K_d 0,2 нМ.

60 Неспецифічне зв'язування вимірюють у присутності 1 мкМ міансеріну. Це тестування проводять у Tris-HCl 50 мМ буфері (pH 7,4 при 37 °C), з інкубуванням впродовж 1 години при 25 °C. Дослідні сполуки розчиняють у ДМСО, потім розводять у буфері (кінцева ДМСО концентрація 0,01 %) та поміщають на 96-лункові планшети. Ці сполуки досліджують у двох

повторах на 8-точковій кривій залежності концентрація - відповідь (у логарифмічній шкалі, що змінюється у інтервалі від 10^{-12} до 10^{-5} M). Кетансерін використовують як еталонну сполуку.

Після інкубування, мембрани фільтрують на скляних фільтрах (GF/B) (Unifilter, Packard), оброблених за допомогою 0,5 % поліетиленіміну. Потім ці фільтри промивають буферним розчином та сушать у печі впродовж 30 хвилин при 45 °C. Сцинтиляційну рідину додають до кожної лунки та щонайменше через 16 годин радіоактивність вимірюють впродовж 1 хвилини, використовуючи TopCount (Packard).

IC₅₀ значення для кожної сполуки розраховують, використовуючи нелінійне регресивне дослідження (GraphPad PRISM програмне забезпечення) та константи інгібування K_i визначають, використовуючи рівняння, описане Cheng Y. та Prusoff W.H. (1973) "Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I₅₀) of an enzyme reaction." Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108.

Значення афінності типових сполук формули (I) відповідно до даного винаходу до 5-HT_{2A} рецептору показані у Таблиці 2, у якій афінність є більшою для вищого значення pK_i.

ТАБЛИЦЯ 2	
Сполука (№)	5-HT _{2A} (pK _i)
1	7,71
2	5,94
5	6,16
8	8,74
10	6,56
13	6,59
16	8,14
17	7,53
20	7,78
22	7,68
28	7,13
31	7,34
Кетансерін	9,65

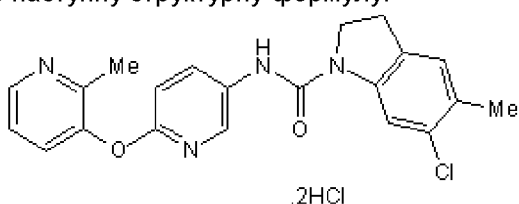
Дослідження В (in vitro)

Афінність сполук формули (I) відповідно до даного винаходу до 5-HT_{2C} серотонінового рецептору продемонстрована за допомогою стандартного способу, описаного Wolf W.A. та Schutz J.S. (1997) у "The serotonin 5-HT_{2C} receptor is a prominent serotonin receptor in basal ganglia: evidence from functional studies on serotonin-mediated phosphoinositide hydrolysis." J. Neurochem. 69: 1449-1458.

Зокрема, зв'язування з людським серотоніновим 5-HT_{2C} рецептором проводять, використовуючи, як вихідний матеріал, препарат мембран зі стійкої рекомбінантної CHO-K1 клітинної лінії, що експресує людський 5-HT_{2C} рецептор.

Дослідження заміщення проводять, використовуючи 1 nM [³H]-мезулергін як радіоліганд. Цю концентрацію вибирають на основі досліджень насичення, що дає можливість отримати B_{max} 4,9 пмоль/мг білку та K_d 1,1 nM.

Неспецифічне зв'язування вимірюють у присутності 1 мкМ міансеріну. Це тестування проводять у Tris-HCl 50 mM буфері (pH 7,4 при 37 °C), 0,1 % аскорбінової кислоти, 10 мкМ паргіліну, з інкубуванням впродовж 1 години при 25 °C. Дослідні сполуки розчиняють у ДМСО, потім розводять у буфері (кінцева ДМСО концентрація 0,01 %) та поміщають на 96-лункові планшети. Ці сполуки досліджують у двох повторах на 8-точковій кривій залежності концентрація - відповідь (у логарифмічній шкалі, що змінюється у інтервалі від 10^{-12} до 10^{-5} M). SB 242084 використовують як еталонну сполуку. SB 242084 являє собою селективний антагоніст 5-HT_{2C} серотонінового рецептору, вироблений та проданий фірмою Sigma-Aldrich, що має наступну структурну формулу:



Після інкубування, мембрани фільтрують на скляних фільтрах (GF/B) (Unifilter, Packard), оброблених за допомогою 0,5 % поліетиленіміну. Потім ці фільтри промивають буферним розчином та сушать у печі впродовж 30 хвилин при 45 °C. Сцинтиляційну рідину додають до кожної лунки та щонайменше через 16 годин радіоактивність вимірюють впродовж 1 хвилини, використовуючи TopCount (Packard).

IC50 значення для кожної сполуки розраховують, використовуючи нелінійне регресивне дослідження (GraphPad PRISM програмне забезпечення) та константи інгібування K_i визначають, використовуючи рівняння, описане Cheng Y. та Prusoff W.H. (1973) "Relationship between the inhibition constant (K_i) and the concentration of inhibitor which causes 50 percent inhibition (I_{50}) of an enzyme reaction." Biochem. Pharmacol. 22: 3099-3108.

Значення афінності типових сполук формули (I) відповідно до даного винаходу до 5-HT_{2c} рецепторів людських рекомбінантних клітин показані у Таблиці 3, у якій афінність є більшою для вищого значення pK_i .

ТАБЛИЦЯ 3

Сполука (№)	(л)5-HT _{2c} (pK_i)
1	5,77
16	< 5
17	5,13
28	< 5
31	< 5
SB 242084	9,33

Порівняння між значеннями афінності, представленими у Таблицях 2 та 3 вище, показує, що сполуки даного винаходу мають вищу селективну афінність до 5-HT_{2A} рецепторів у порівнянні з 5-HT_{2c} рецепторами.

Дослідження C (in vivo)

Взаємодії сполук формули (I) відповідно до даного винаходу із серотонінергічною системою досліджують слідуючи моделі "судом голови" у мишей, відповідно до стандартного способу, описаного Sztanke K., Fidecka S., Kedzierska E., Karczmarzyk Z., Pihlaja K., Matosiuk D. (2005) у "Antinociceptive activity of new imidazole carbonyl derivatives. Part 4. Synthesis and pharmacological activity of 8-aryl-3,4-dioxo-2H, 8H-6,7-dihydrimidazo[2,1-c][1,2,4]triazine." Eur. J. Med. Chem. 40: 127-134, та Corne S.J., Pickering R.W., Warner B.T. (1963) "A method for assessing the effects of drugs on the central actions of 5-hydroxytryptamine." Br. J. Pharmacol. Chemother. 20: 106-120.

"Судоми голови" являють собою характеристичне струшування голови, викликане у тварин шляхом підвищення основних рівнів серотоніну.

CD-1 мишей чоловічої статі, що важать 25-30 г, використовують для дослідження "судом голови". Молекули суспендують у 0,5 % водному розчині метилцелюлози (МТС) та тварин обробляють внутрішньочеревинно досліджуваними сполуками у дозі 5 мг/кг (10 мл/кг маси тіла). Контрольні тварини отримують тільки носій (МТС) тим же шляхом. Судомні рухи головою, що вважаються специфічною моделлю поведінки для активації серотонінергічних нейронів, викликають шляхом внутрішньочеревинного введення 5-гідрокситриптофану (5-НТР), попереднику серотоніну (5-НТ), розчиненого у 0,5 % МТС розчині та який вводять при концентрації 300 мг/кг через 30 хвилин після введення лікарського засобу.

Кількість судомних рухів головою, які являють собою параметр для оцінки серотонінергічної відповіді, вимірюють у інтервалі від 24 до 26 хвилин після введення 5-НТР.

Значення інгібування, отримані у дослідженні "Судом голови" з досліджуваними сполуками, показані на Фіг. 1 та у наступній Таблиці 4.

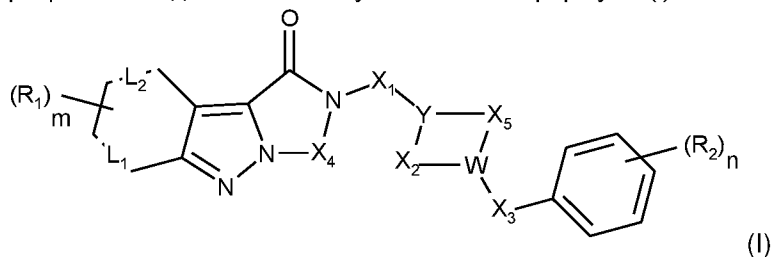
ТАБЛИЦЯ 4

СПОЛУКА	% ІНГІБУВАННЯ
1	50
8	70
16	56

Зокрема, як показано на Фіг. 1, сполуки даного винаходу викликають зниження у кількості судомних рухів головою у інтервалі між 32 та 70 відсотками, розрахованими по відношенню до обробленої носієм групи, демонструючи здатність антагонізування серотонінергічних ефектів, викликаних введенням 5-НТР.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Трициклічна індазольна сполука загальної формули (I):



у якій

Y являє собою CH або N;

W являє собою CH або N;

за умови, що принаймні один з Y та W являє собою атом азоту;

X₁ та X₃ можуть незалежно являти собою σ-зв'язок, двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, карбонільну групу, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₄- або -(CH₂)₁₋₄-CO-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп, однієї або більшої кількості C₁-залкоксигруп;

X₄ може являти собою двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 5 атомів вуглецю, карбонільну групу, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₄- або -(CH₂)₁₋₄-CO-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп, однієї або більшої кількості C₁-залкоксигруп;

X₂ та X₅ можуть незалежно являти собою σ-зв'язок або двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 4 атомів вуглецю, де атоми водню зазначеного алкільного ланцюга можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп, однієї або більшої кількості C₁-залкоксигруп, та щонайменше один з X₂ та X₅ відрізняється від σ-зв'язку;

L₁ та L₂ можуть незалежно являти собою σ-зв'язок або π-зв'язок;

R₁ може незалежно являти собою H, OH, галоген, CN, C₁-залкіл, C₁-залкокси, NRⁱRⁱⁱ, NO₂, CF₃, CONRⁱⁱⁱR^{iv}, SO₂R^v, OCF₃, N(R^{vi})SO₂R^{vii}, C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x), N(R^{xi})C(O)R^{xii};

R₂ може незалежно являти собою H, OH, галоген, CN, C₁-залкіл, C₁-залкокси, C₁-гідроксіалкіл, C₁-заміноалкіл, NRⁱRⁱⁱ, NO₂, CF₃, CONRⁱⁱⁱR^{iv}, SO₂R^v, OCF₃, N(R^{vi})SO₂R^{vii}, C(NR^{viii})N(R^{ix}R^x), N(R^{xi})C(O)R^{xii};

m та n можуть незалежно являти собою від 1 до 3;

Rⁱ, Rⁱⁱ, Rⁱⁱⁱ, R^{iv}, R^v, R^{vi}, R^{vii}, R^{viii}, R^{ix}, R^x, R^{xi}, R^{xii} можуть незалежно являти собою H або C₁-залкіл;

та її солі приєднання з фармацевтично прийнятними органічними та неорганічними кислотами.

2. Сполука за п. 1, де X₁ може являти собою карбонільну групу, двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₃- або -(CH₂)₁₋₃-CO-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп.

3. Сполука за п. 1 або 2, де X₃ може являти собою σ-зв'язок, двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₂-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C₁-залкільних груп.

4. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де X₄ може являти собою двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, двовалентний алканойльний ланцюг типу -CO-(CH₂)₁₋₂- або -(CH₂)₁₋₂-CO-, де атоми водню зазначених алкільного та алканойльного ланцюгів

можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C_{1-3} -алкільних груп.

5 5. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де X_2 та X_5 може являти собою двовалентний алкільний ланцюг, що містить від 1 до 3 атомів вуглецю, де атоми водню зазначених алкільного та алканоїльного ланцюгів можуть бути необов'язково заміщені за допомогою одного або

більшої кількості атомів галогену, однієї або більшої кількості C_{1-3} -алкільних груп.

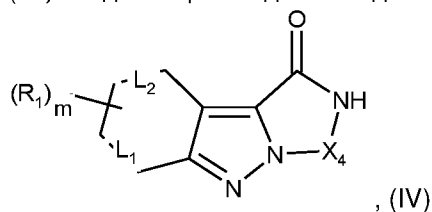
6. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де L_1 та L_2 обидва можуть являти собою σ -зв'язок або обидва можуть являти собою π -зв'язок.

10 7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_1 може незалежно являти собою H, OH, F, Cl, CN, C_{1-3} -алкільну групу, C_{1-3} -алкоксигрупу, NR^iR^{ii} групу, NO_2 , CF_3 , $CONR^{iii}R^{iv}$ групу, SO_2R^v та OCF_3 .

8. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де R_2 може незалежно являти собою H, OH, F, Cl, CN, C_{1-3} -алкіл, C_{1-3} -алкокси, C_{1-3} -гідроксіалкіл, C_{1-3} -аміноалкіл, NR^iR^{ii} , NO_2 , CF_3 , $CONR^{iii}R^{iv}$, SO_2R^v , OCF_3 .

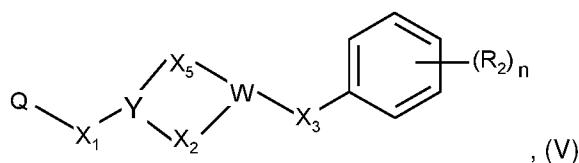
15 9. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів, де фармацевтично прийнятну органічну або неорганічну кислоту вибирають з групи, що включає щавлеву, малеїнову, метансульфонову, паратолуолсульфонову, бурштинову, лимонну, винну, молочну, соляну, фосфорну та сірчану кислоту.

20 10. Спосіб одержання трициклічної індазольної сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з попередніх пунктів 1-9, у якому виконують (1b) конденсацію амідної похідної формули (IV):



у якій

R_1 , L_1 , L_2 , X_4 та m приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8, з похідною формули (V)

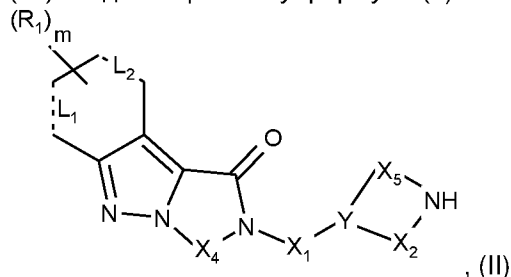


у якій

R_2 , X_1 , X_2 , X_3 , X_5 , W, Y та n приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8, та

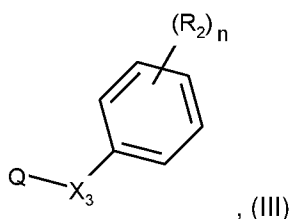
30 Q являє собою відхідну групу, вибрану з групи, яка включає атом галогену, мезилатну групу ($CH_3SO_3^-$) та тозилатну групу ($p-MePhSO_3^-$), з одержанням трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I).

11. Спосіб одержання трициклічної індазольної сполуки формули (I), як визначено у будь-якому з попередніх пунктів 1-9, у якому виконують (1a) конденсацію аміну формули (II)



у якій

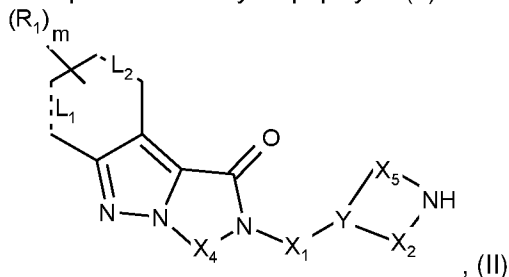
X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , Y, L_1 , L_2 , R_1 та m приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8, з похідною формули (III)



у якій

- 5 X_3 , R_2 та n приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8, та Q являє собою відхідну групу, вибрану з групи, яка включає атом галогену, мезилатну групу ($CH_3SO_3^-$) та тозилатну групу ($p\text{-MePhSO}_3^-$), з одержанням трициклічної індазольної похідної загальної формули (I).

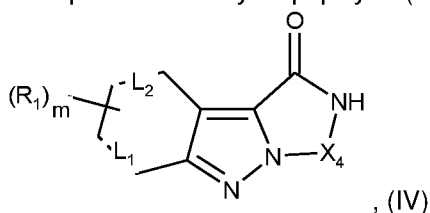
12. Проміжна сполука формули (II):



у якій

- 10 X_1 , X_2 , X_4 , X_5 , Y , L_1 , L_2 , R_1 та m приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8.

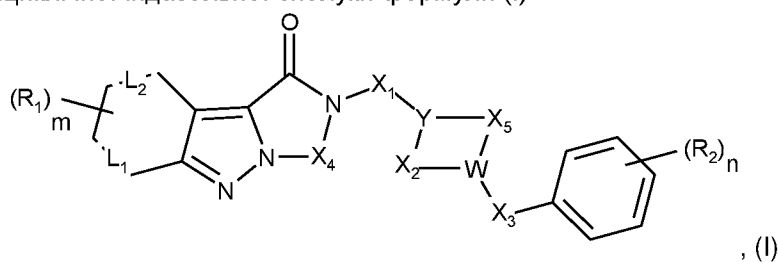
13. Проміжна сполука формули (IV):



у якій

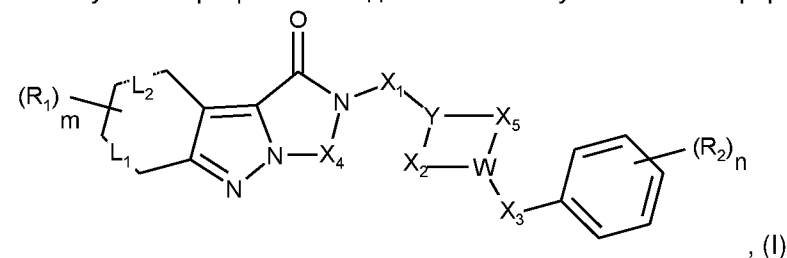
- 15 R_1 , X_4 та m приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8, L_1 та L_2 являють собою σ -зв'язок, за умови, що, коли R_1 являє собою H , X_4 відрізняється від CH_2CH_2 .

14. Фармацевтична композиція, яка містить ефективну кількість щонайменше однієї трициклічної індазольної сполуки формули (I)

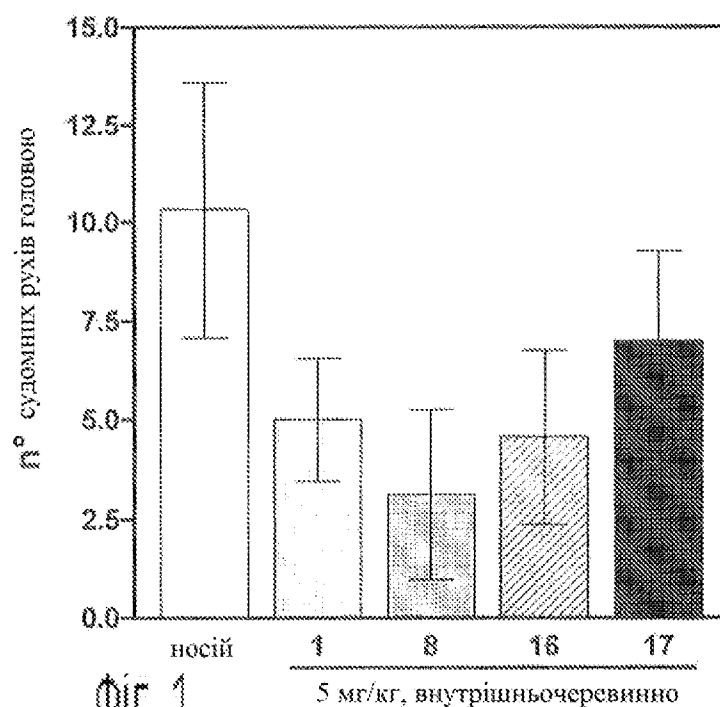


у якій Y , W , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , m та n приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8, або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою та щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач.

15. Застосування трициклічної індазольної сполуки загальної формули (I):



- у якій Y , W , X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , L_1 , L_2 , R_1 , R_2 , m та n приймають значення, визначені у будь-якому з попередніх пунктів 1-8, або її солі з фармацевтично прийнятною органічною або неорганічною кислотою для одержання лікарського засобу для лікування патологічного стану, який вибирають з групи, яка складається з розладів центральної нервової системи, таких як розлади сну, шизофренія та неспокій, розладів гладких м'язів як шлунково-кишкового тракту, таких як синдром подразненої прямої кишки (IBS), хронічний запор, діарея та функціональна диспепсія, так і серцево-судинної системи, таких як гіпертензія, ішемія міокарда, ішемія головного мозку, мігрень, тромбоз та агрегація тромбоцитів, та патологій очей, таких як глаукома.



Комп'ютерна верстка Л. Бурлак

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

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