



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110219** (13) **C2**
(51) МПК (2015.01)
C07D 231/56 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61P 35/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2013 04801	(72) Винахідник(и):	Сміт Ніколас Д. (US), Кахраман Мехмет (US), Говек Стівен П. (US), Нагасава Джонні Й. (US), Лаї Анділій Г. (US), Боннефоус Селін (US), Жюльєн Жаклін Д. (US)
(22) Дата подання заявки:	15.09.2011	(73) Власник(и):	СЕРАГОН ФАРМАСЬЮТИКАЛС, ІНК., 12780 El Camino Real, Suite 301, San Diego, CA 92130, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.12.2015	(74) Представник:	Федорова Ірина Олександрівна, реєстр. №11
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/383,659, 61/410,727, 61/446,967, GB1104288.4	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005033056 (A2), 14.04.2005 WO 0177057 (A2), 18.10.2001 US 2008255089 (A1), 16.10.2008 WO 2006081230 (A2), 03.08.2006 US 2007232620 (A1), 04.10.2007
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	16.09.2010, 05.11.2010, 25.02.2011, 15.03.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US, US, US, GB		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2013, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.12.2015, Бюл.№ 23		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2011/051843, 15.09.2011		

(54) МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ**(57) Реферат:**

Описаними тут є сполуки, що є модуляторами рецепторів естрогену. Також описаними є фармацевтичні композиції і медикаменти, які містять описані тут сполуки, а також використання таких модуляторів рецепторів естрогену як окремо, так і в комбінації з іншими сполуками для лікування захворювань або станів, що є опосередкованими або залежними від рецепторів естрогену.

UA 110219 C2

Дана заявка претендує на пріоритет попередньої заявки на патент США № 61/383,659 під назвою <<МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ>>, поданої 16 вересня 2010 року; попередньої заявки на патент США № 61/410,727 під назвою <<МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ>>, поданої 5 листопада 2010 року; попередньої заявки на патент США № 61/446,967 під назвою <<МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ>>, поданої 25 лютого 2011 року; заявки на патент Великої Британії № 11 04288.4 під назвою <<МОДУЛЯТОРИ РЕЦЕПТОРІВ ЕСТРОГЕНУ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ>>, поданої 15 березня 2011 року; кожна з яких включена сюди за посиланням у всій її повноті.

Галузь техніки

Описаними тут є сполуки, включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, метаболіти, проліки, способи отримання таких сполук, фармацевтичні композиції, які включають такі сполуки, і способи використання таких сполук для лікування, профілактики або діагностики захворювань або станів, що є чутливими до естрогену, залежними від рецепторів естрогену або опосередкованими рецепторами естрогену.

Рівень техніки

Рецептор естрогену (<<PPE>>) – це активований лігандом транскрипційний регуляторний білок, яким опосередковується індукція широкого кола біологічних ефектів через його взаємодію з ендogenous естрогенами. Ендogenous естрогени включають 17 β -естрадіол і естроли. Встановлено, що PE має дві ізоформи – PE- α і PE- β . Естрогени і рецептори естрогену є задіяними в низці захворювань або станів, таких як рак молочної залози, рак яєчника, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак ендометрію, рак матки, а також інших захворювань або станів.

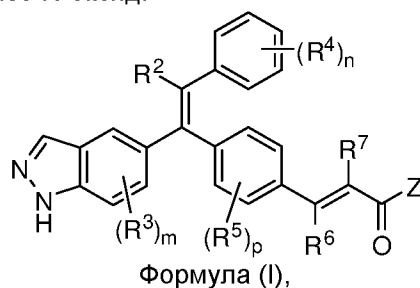
Суть винаходу

У відповідності до одного аспекту, представленими тут є сполуки формули (I) або їх фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, які зменшують ефекти естрогенів з рецепторами естрогену та/або знижують концентрацію рецепторів естрогену, і завдяки цьому є корисними в якості агентів для лікування або профілактики захворювань або станів, в яких дії естрогенів та/або рецепторів естрогену приймають участь в етіології або патології такої хвороби або стану або вносять внесок щонайменше до одного симптому такої хвороби або стану, і де такі дії естрогенів та/або рецепторів естрогену є небажаними. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки є сполуками, які розкладають рецептори естрогену.

У відповідності до одного аспекту, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, використовується для лікування пов'язаних з PE захворювань або станів, включаючи, але не обмежуючись ними, асоційований з дисфункцією PE- α рак (наприклад, рак кісток, рак молочної залози, колоректальний рак, рак ендометрію, рак передміхурової залози, рак яєчника і матки), лейоміома (наприклад, лейоміома матки), дефекти центральної нервової системи (ЦНС) (наприклад, алкоголізм, мігрень), дефекти серцево-судинної системи (наприклад, аневризми аорти, схильність до інфаркту міокарда, склероз аортального клапану, серцево-судинна хвороба, хвороба коронарних артерій, гіпертензія), дефекти гематологічної хвороби (наприклад, тромбоз глибоких вен), імунні і запальні захворювання (наприклад, базедова хвороба, артрит, розсіяний склероз, цироз), схильність до інфекцій (наприклад, гепатит В, хронічна хвороба печінки), метаболічні дефекти (наприклад, аномальна щільність кісток, холестази, гіпоспадія, ожиріння, остеоартрит, остеопенія, остеопороз), неврологічні дефекти (наприклад, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, мігрень, запаморочення), психіатричні дефекти (наприклад, нервова анорексія, розлад гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD), деменція, великий депресивний розлад, психоз) і репродуктивні дефекти (наприклад, початок менструацій, ендометріоз, безпліддя).

У відповідності до одного аспекту, описаними тут є сполуки формули (I), їх фармацевтично прийнятні солі, сольвати, N-оксиди, метаболіти і проліки. Сполуки формули (I) є модуляторами рецепторів естрогену. В певних варіантах здійснення сполука формули (I) є антагоністом рецепторів естрогену. В певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою, що розкладає рецептори естрогену. В певних варіантах здійснення сполука формули (I) є антагоністом рецепторів естрогену, а також сполукою, що розкладає рецептори естрогену. В певних варіантах здійснення сполука формули (I) демонструє мінімальну активність агоніста рецепторів естрогену або зовсім не демонструє такої активності. В певних варіантах здійснення, в контексті лікування різновидів раку, сполука формули (I) пропонує поліпшену терапевтичну активність, яка характеризується повною або більш тривалою регресією пухлини, зниженою частотою або швидкістю розвитку резистентності до лікування та/або зменшеною інвазивністю пухлини.

У відповідності до одного аспекту, тут пропонується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид:



5

де:

Z – це -OH або -OR¹⁰;R² – це C₁-C₄алкіл, C₁-C₄фторалкіл, C₁-C₄дейтероалкіл, C₃-C₆циклоалкіл або -C₁-C₄алкілен-W;

10

W – це гідрокси, галоген, CN, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галоалкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси або C₃-C₆циклоалкіл;кожний R³ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом;кожний R⁴ є незалежно галогеном, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом або C₁-C₄гетероалкілом;

15

кожний R⁵ є незалежно галогеном, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом або C₁-C₄гетероалкілом;R⁶ є H, C₁-C₄алкіл або галоген; R⁷ є H, C₁-C₄алкіл або галоген;R⁹ є H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл або C₃-C₆циклоалкіл;R¹⁰ є C₁-C₆алкіл;

m становить 0, 1 або 2; n становить 0, 1, 2, 3 або 4; i p становить 0, 1 або 2.

20

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, або фармацевтично прийнятна сіль, або її N-оксид має структуру формули (II) або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль є сполукою, описаною в Таблиці, 1 або її фармацевтично прийнятною сіллю.

25

На протязі всього опису групи і їх заміщення можуть вибиратись спеціалістом в цій галузі так, щоб забезпечити стабільні фрагменти і сполуки.

Описані тут сполуки є модуляторами рецепторів естрогену. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки мають високу специфічність до рецептору естрогену і володіють бажаною, специфічною щодо тканини фармакологічною активністю. Бажана, специфічна щодо тканини фармакологічна активність включає, не обмежуючись ними, активність антагоніста RE в клітинах молочної залози і мінімальну або відсутню активність агоніста RE в клітинах матки. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки є сполуками, які розкладають рецептори естрогену, які демонструють повну активність антагоніста рецепторів естрогену і незначну, яку можна не брати до уваги, або мінімальну активність агоніста рецепторів естрогену.

35

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки є сполуками, які розкладають рецептори естрогену. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки є антагоністами рецепторів естрогену. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки мають незначну, яку можна не брати до уваги, або мінімальну активність агоніста рецепторів естрогену.

40

В певних варіантах здійснення представленими тут є сполуки, вибрані з активних метаболітів, таутомерів, фармацевтично прийнятних сольватів, фармацевтично прийнятних солей або проліків сполуки формули (I).

Також описаними є фармацевтичні композиції, що містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду. В певних варіантах здійснення така фармацевтична композиція містить також щонайменше один фармацевтично прийнятний неактивний інгредієнт. В певних варіантах здійснення така фармацевтична композиція призначається для внутрішньовенної ін'єкції, підшкірної ін'єкції, орального введення або місцевого введення. В певних варіантах здійснення така фармацевтична композиція є таблеткою, пігулкою, капсулою, рідиною, суспензією, гелем, дисперсією, розчином, емульсією, маззю або лосьйоном.

50

В певних варіантах здійснення фармацевтична композиція містить також один або більше додаткових терапевтично активних агентів, вибраних з: кортикостероїдів, протиблювотних агентів, анальгетиків, протиракових агентів, протизапальних агентів, інгібіторів кінази, інгібіторів

гістон деацетилази (HDAC), інгібіторів полі АДФ-рибози полімерази (PARP) і інгібіторів ароматази.

В певних варіантах здійснення тут пропонується спосіб, який включає введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду людині з захворюванням або станом, що є чутливими до естрогену, опосередкованими рецепторами естрогену або залежними від рецепторів естрогену. В певних варіантах здійснення цій людині вже вводиться один або більше додаткових терапевтично активних агентів, інших ніж сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид. В певних варіантах здійснення такий спосіб додатково включає введення одного або більше додаткових терапевтично активних агентів, інших ніж сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

В певних варіантах здійснення ці один або більше додаткових терапевтично активних агентів, інших ніж сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, вибираються з: кортикостероїдів, протиблювотних агентів, анальгетиків, протиракових агентів, протизапальних агентів, інгібіторів кінази, антитіл, інгібіторів HSP90, інгібіторів гістон деацетилази (HDAC) і інгібіторів ароматази.

В певних варіантах здійснення такі способи додатково включають проведення ссавцю променевої терапії. В певних варіантах здійснення сполука в цих способах вводиться до або після хірургії. В певних варіантах здійснення такі способи включають введення ссавцю щонайменше одного додаткового протиракового агента.

В певних варіантах здійснення тут пропонуються способи лікування раку у ссавця, які включають введення цьому ссавцю терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду. В певних варіантах здійснення такий рак є раком молочної залози, раком яєчника, раком ендометрію, раком передміхурової залози, раком матки, раком шийки матки або раком легені. В певних варіантах здійснення такий рак є раком молочної залози. В певних варіантах здійснення такий рак є гормон-залежним раком. В певних варіантах здійснення такий рак є раком, залежним від рецепторів естрогену. В певних варіантах здійснення такий рак є раком, чутливим до естрогену. В певних варіантах здійснення такий рак є резистентним до анти-гормонального лікування. В певних варіантах здійснення такий рак є раком, чутливим до естрогену, або раком, залежним від рецепторів естрогену, який є резистентним до анти-гормонального лікування. В певних варіантах здійснення анти-гормональне лікування включає лікування щонайменше одним агентом, вибраним з тамоксифену, фулвестранту, стероїдних інгібіторів ароматази і не стероїдних інгібіторів ароматази. В певних варіантах здійснення способи за цим винаходом додатково включають проведення ссавцю променевої терапії. В певних варіантах здійснення сполука в цих способах вводиться до або після хірургії. В певних варіантах здійснення такі способи включають введення ссавцю щонайменше одного додаткового протиракового агента.

В певних варіантах здійснення тут пропонуються способи лікування метастатичного раку молочної залози, позитивного у відношенні рецепторів гормону, у жінки після менопаузи з прогресуванням хвороби після анти-естрогенної терапії, які включають введення такий жінці сполуки формули (I), що розкладає рецептори естрогену, або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду. В певних варіантах здійснення такі способи додатково включають проведення ссавцю променевої терапії. В певних варіантах здійснення сполука в цих способах вводиться до або після хірургії. В певних варіантах здійснення такі способи включають введення ссавцю щонайменше одного додаткового протиракового агента.

В певних варіантах здійснення тут пропонуються способи лікування гормон-залежної доброякісної або злоякісної хвороби молочної залози або репродуктивного тракту у ссавця, які включають введення такому ссавцю ефективної кількості сполуки формули (I), її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду. В певних варіантах здійснення цією доброякісною або злоякісною хворобою є рак молочної залози. В певних варіантах здійснення такі способи додатково включають проведення ссавцю променевої терапії. В певних варіантах здійснення сполука в цих способах вводиться до або після хірургії. В певних варіантах здійснення такі способи включають введення ссавцю щонайменше одного додаткового протиракового агента.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид використовуються для лікування метастатичного раку молочної залози, позитивного у відношенні рецепторів гормону, у жінки після менопаузи з прогресуванням хвороби після анти-естрогенної терапії. В певних варіантах здійснення така сполука використовується для лікування гормон-залежної доброякісної або злоякісної хвороби молочної залози або репродуктивного тракту у ссавця.

Також пропонується спосіб зниження активації РЕ у ссавця, який включає введення цьому ссавцю щонайменше однієї сполуки, що має структуру формули (I), або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду. В певних варіантах здійснення цей спосіб включає зниження активації РЕ в клітинах молочної залози, клітинах яєчника, клітинах товстої кишки, клітинах передміхурової залози, клітинах ендометрію або клітинах матки у ссавця. В певних варіантах здійснення спосіб зниження активації РЕ у ссавця включає зменшення зв'язування естрогенів з їх рецепторами у ссавця. В певних варіантах здійснення спосіб зниження активації РЕ у ссавця включає зниження концентрації РЕ у цього ссавця.

В одному аспекті цього винаходу йдеться про використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду у виробництві медикаменту для лікування захворювань або станів, що є чутливими до естрогену, залежними від рецепторів естрогену або є опосередкованими рецепторами естрогену. В певних варіантах здійснення таким захворюванням або станом є рак молочної залози, рак яєчника, рак товстої кишки, рак передміхурової залози, рак ендометрію або рак матки. В певних варіантах здійснення таким захворюванням або станом є рак кісток, рак молочної залози, колоректальний рак, рак ендометрію, рак яєчника, рак матки, рак шийки матки, рак легені, алкоголізм, мігрень, аневризма аорти, схильність до інфаркту міокарда, склероз аортального клапану, серцево-судинна хвороба, хвороба коронарних артерій, гіпертензія, тромбоз глибоких вен, базедова хвороба, артрит, розсіяний склероз, цироз, гепатит В, хронічна хвороба печінки, аномальна щільність кісток, холестаза, гіпоспадія, ожиріння, остеоартрит, остеопенія, остеопороз, хвороба Альцгеймера, хвороба Паркінсона, мігрень, запаморочення, нервова анорексія, розлад гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD), деменція, великий депресивний розлад, психоз, початок менструацій, ендометріоз або безпліддя у ссавця. В певних варіантах здійснення захворювання або стан є описаним тут.

В певних випадках описаним тут є використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду в лікуванні або профілактиці захворювань або станів, що є чутливими до естрогену, залежними від рецепторів естрогену або є опосередкованими рецепторами естрогену. В певних варіантах здійснення таке захворювання або стан є описаними тут.

В будь-якому з описаних тут варіантів здійснення ссавець є людиною.

В певних варіантах здійснення запропоновані тут сполуки використовуються для ослаблення, зниження або усунення активності рецепторів естрогену.

Інші цілі, ознаки і переваги описаних тут сполук, способів і композицій стануть очевидними з наступного докладного опису. Має бути зрозумілим, однак, що цей докладний опис і конкретні приклади, хоча вони і визначають конкретні варіанти здійснення, даються тільки для цілей ілюстрації, оскільки з цього докладного опису різні зміни і модифікації в межах духу і об'єму даного опису будуть очевидними для спеціалістів в цій галузі.

Докладний опис винаходу

Альфа-рецептор естрогену (РЕ- α ; NR3A1) і бета-рецептор естрогену (РЕ- β ; NR3A2) є рецепторами стероїдних гормонів, які є представниками великої над-родини ядерних рецепторів. Ядерні рецептори поділяють спільну модульну структуру, що мінімально включає домен зв'язування ДНК (DBD) і домен зв'язування ліганду (LBD). Рецептори стероїдних гормонів є розчинними внутрішньоклітинними білками, які діють як регульовані лігандом фактори транскрипції. Хребетні мають п'ять тісно зв'язаних рецепторів стероїдних гормонів (рецептор естрогену, рецептор андрогену, рецептор прогестерону, рецептор глюкокортикоїду, рецептор мінералокортикоїду), які регулюють широкий спектр активності – репродуктивної, метаболічної і онтогенетичної. Активність РЕ контролюється зв'язуванням ендогенних естрогенів, включаючи 17 β -естрадіол і естрони.

Ген РЕ- α локалізується на 6q25.1 і кодує білок 595 АА. Ген РЕ- β знаходиться на хромосомі 14q23.3 і продукує білок 530 АА. Однак завдяки альтернативному сплайсингу і сайтам початку трансляції кожний з цих генів може породжувати численні ізоформи. Крім домену зв'язування ДНК (який називається С доменом) і домену зв'язування лігандів (Е домену), ці рецептори містять N-термінальний (А/В) домен, шарнірний (D) домен, який зв'язує С і Е домени, і С-термінальний виступ (F домен) (Gronemeyer and Laudet; Protein Profile 2: 1173-1308, 1995). Хоча С і Е домени РЕ- α і РЕ- β є досить збереженими (95 % і 55 % ідентичності амінокислот, відповідно), збереження А/В, D і F доменів є поганим (менше 30 % ідентичності амінокислот). Обидва рецептори є задіяними в регуляції і розвитку жіночого репродуктивного тракту, але вони також відіграють різні ролі в центральній нервовій системі, серцево-судинній системі і метаболізмі кісток.

Кишеня зв'язування лігандів рецепторів стероїдних гормонів є глибоко похованою в домені зв'язування лігандів. Після зв'язування ліганд стає частиною гідрофобної серцевини цього домену. Відповідно, більшість рецепторів стероїдних гормонів є нестабільними за відсутності гормону і вимагають допомоги від шаперону, такого як Hsp90, щоб підтримувати компетентність у відношенні зв'язування гормону. Взаємодія з Hsp90 також контролює ядерну транслокацію цих рецепторів. Зв'язування лігандів стабілізує рецептор і ініціює послідовні конформаційні зміни, які вивільнюють шаперони, змінюють взаємодію між різними доменами рецептору і ремоделюють поверхні взаємодії білків, що дозволяє цим рецепторам транслокуватись в ядро, зв'язувати ДНК і брати участь у взаємодіях з комплексами ремоделювання хроматину і транскрипційною машинерією. Хоча PE може взаємодіяти з Hsp90, ця взаємодія не є необхідною для зв'язування гормону і, в залежності від клітинного контексту, апо-PE може бути і цитоплазматичним, і ядерним. Біофізичні дослідження показали, що швидше зв'язування ДНК, ніж зв'язування лігандів, вносить внесок до стабільності рецептору (Greenfield *et al.*, *Biochemistry* 40: 6646-6652, 2001).

PE може взаємодіяти з ДНК безпосередньо шляхом зв'язування зі специфічним мотивом послідовностей ДНК, який називається елементом реакції естрогену (EPE) (класичний шлях), або непрямо через взаємодії білок-білок (некласичний шлях) (Welboren *et al.*, *Endocrine-Related Cancer* 16: 1073-1089, 2009). У випадку некласичного шляху було показано, що PE прив'язується до інших факторів транскрипції, включаючи SP-1, AP-1 і NF-κB. Ці взаємодії очевидно відіграють вирішальну роль в здатності PE регулювати проліферацію і диференціацію клітин.

Обидва типи взаємодій PE-ДНК можуть приводити до активації або пригнічення гену в залежності від транскрипційних ко-регуляторів, які мобілізуються відповідним комплексом PE-EPE (Klinge, *Steroid* 65: 227-251, 2000). Мобілізація ко-регуляторів опосередковується головним чином двома поверхнями взаємодії білків – AF2 і AF1. AF2 локалізується в Е домені PE і її конформація регулюється безпосередньо лігандом (Brzozowski *et al.*, *Nature* 389: 753-758, 1997). Повні агоністи очевидно сприяють мобілізації ко-активаторів, тоді як слабкі агоністи і антагоністи сприяють зв'язуванню ко-репресорів. Регуляція білка з боку AF1 є менш добре зрозумілою, але може контролюватись фосфорилуванням серину (Ward and Weigel, *Biofactors* 35: 528-536, 2009). Один із задіяних сайтів фосфорилування (S118) очевидно контролює транскрипційну активність PE в присутності антагоністів, таких як тамоксифен, який відіграє важливу роль в лікуванні раку молочної залози. Хоча повні агоністи очевидно зупиняють PE в певній конформації, слабкі агоністи мають тенденцію підтримувати PE у рівноважному стані між різними конформаціями, дозволяючи залежні від клітини відмінності в репертуарах ко-регуляторів для модуляції активності PE у залежний від клітини спосіб (Tamrazi *et al.*, *Mol. Endocrinol.* 17: 2593-2602, 2003). Взаємодії PE з ДНК є динамічними і включають, не обмежуючись ними, розкладання PE протеосоמוю (Reid *et al.*, *Mol Cell* 11: 695-707, 2003). Розкладання PE лігандами являє собою привабливу стратегію лікування для захворювань або станів, що є чутливими до естрогену та/або резистентними до наявних анти-гормональних методів лікування.

Сигнальна система PE є вирішальною для розвитку і підтримання жіночих репродуктивних органів, включаючи молочні залози, овуляцію і потовщення ендометрію. Сигнальна система PE також відіграє певну роль в кістковій масі, метаболізмі ліпідів, розвитку раку і т.п. Приблизно 70 % випадків раку молочної залози експресують PE-α (тобто, є PE-α позитивними) і є залежними від естрогенів для росту і виживання. Інші види раку також вважаються залежними від сигналів PE-α для росту і виживання, наприклад рак яєчника або рак ендометрію. Антагоніст PE-α тамоксифен використовувався для лікування раннього і просунутого PE-α-залежного раку молочної залози у жінок до і після менопаузи. Фулвестрант (Faslodex™), антагоніст PE-α на основі стероїдів, використовувався для лікування раку молочної залози у жінок, у яких пухлина прогресувала, не дивлячись на лікування тамоксифеном. Стероїдні і не стероїдні інгібітори ароматази також використовуються для лікування різних видів раку у людей. В певних варіантах здійснення стероїдні і не стероїдні інгібітори ароматази блокують продукцію естрогену з андростенедіону і тестостерону у жінок після менопаузи, тим самим блокуючи PE-залежний ріст пухлини. Крім цих анти-гормональних агентів, прогресуючий PE-позитивний рак молочної залози лікується в певних випадках різноманітними іншими хіміотерапевтичними агентами, такими як, наприклад, антрацикліни, платини, таксани. В певних випадках PE-позитивні випадки раку молочної залози, які є пристановищем генетичної ампліфікації рецептору тирозинкінази ERB-B/HER2, лікуються моноклональним антитілом трастузумаб (Herceptin™) або низькомолекулярним інгібітором ran-ERB-B лапатинібом. Не дивлячись на цю батарею анти-гормональних, хіміотерапевтичних, низькомолекулярних і заснованих на антитілах цільових

терапій, у багатьох жінок з РЕ-позитивним раком молочної залози розвивалась прогресуюча метастатична хвороба, і вони потребують нових терапій. Що важливо, вважається, що більшість РЕ-позитивних пухлин, які прогресують на існуючій анти-гормональній, а також на інших терапіях, залишаються залежними від РЕ-α для свого росту і виживання. Отже, існує потреба в нових, націлених на РЕ-α агентах, які володіють активністю в установці метастатичної хвороби і набутої резистентності.

У відповідності до одного аспекту цього винаходу, описаними тут є сполуки, що є селективними модуляторами рецепторів естрогену (СМРЕ). В конкретних варіантах здійснення описаними тут СМРЕ є сполуки, що селективно розкладають рецептори естрогену (СРРЕ). В певних варіантах здійснення в пробах на клітинному рівні описані тут сполуки забезпечували зниження усталених рівнів РЕ-α (тобто, розкладання РЕ-α), і вони використовуються в лікуванні чутливих до естрогену захворювань або станів та/або захворювань або станів, які набули резистентності до анти-гормональних терапій. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки мінімізують рівні рецепторів естрогену в ядрі.

Враховуючи центральну роль РЕ-α в розвитку і прогресуванні раку молочної залози, описані тут сполуки допомагають в лікуванні раку молочної залози, при застосуванні окремо або в комбінації з іншими агентами, які модулюють інші критичні провідні шляхи при раку молочної залози, включаючи, але не обмежуючись ними, ті, що є націленими на IGF1R, EGFR, еrB-B2 і вісь PI3K/AKT/mTOR, HSP90, PARP або гістон деацетилази.

Враховуючи центральну роль РЕ-α в розвитку і прогресуванні раку молочної залози, описані тут сполуки допомагають в лікуванні раку молочної залози, при застосуванні окремо або в комбінації з іншими агентом, який застосовується для лікування раку молочної залози, включаючи, але не обмежуючись інгібітори ароматази, антрацикліни, платини, хлорметиніві алкілюючі агенти, таксани. Показові агенти, використовувані для лікування раку молочної залози, включають, не обмежуючись ними, паклітаксель, анастрозол, ексеместан, циклофосфамід, епірубіцин, фулвестрант, летрозол, гемцитабін, трастузумаб, пегфілграстим, філгарстим, тамоксифен, доцетаксель, тореміфен, вінорелбін, капецитабін, іксабепілон, а також інші, описані тут.

Пов'язані з РЕ захворювання і стани (для яких описані тут агенти є терапевтично релевантними) включають РЕ-α дисфункцію, яка також асоціюється з раком (раком кісток, раком молочної залози, колоректальним раком, раком ендометрію, раком передміхурової залози, раком яєчника і раком матки), лейоміомою (лейоміомою матки), дефектами центральної нервової системи (ЦНС) (алкоголізмом, мігренню), дефектами серцево-судинної системи (аневризмою аорти, схильністю до інфаркту міокарда, склерозом аортального клапану, серцево-судинною хворобою, хворобою коронарних артерій, гіпертензією), дефектами гематологічної системи (тромбозом глибоких вен), імунними і запальними хворобами (базедовою хворобою, артритом, розсіяним склерозом, цирозом), схильністю до інфекцій (гепатитом В, хронічною хворобою печінки), метаболічними дефектами (аномальною щільністю кісток, холестазом, гіпоспадією, ожирінням, остеоартритом, остеопенією, остеопорозом), неврологічними дефектами (хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона, мігренню, запамороченням), психіатричними дефектами (нервовою анорексією, розладом гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD), деменцією, великим депресивним розладом, психозом) і репродуктивними дефектами (початком менструацій, ендометріозом, безпліддям).

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування раку у ссавця. В певних варіантах здійснення рак є раком молочної залози, раком яєчника, раком ендометрію, раком передміхурової залози, раком матки, раком шийки матки або раком легені. В певних варіантах здійснення рак є раком молочної залози. В певних варіантах здійснення рак є гормон-залежним раком. В певних варіантах здійснення рак є залежним від рецепторів естрогену раком. В певних варіантах здійснення рак є естроген-чутливим раком. В певних варіантах здійснення рак є резистентним до анти-гормонального лікування. В певних варіантах здійснення рак є естроген-чутливим раком або залежним від рецепторів естрогену раком, який є резистентним до анти-гормонального лікування. В певних варіантах здійснення анти-гормональне лікування включає лікування щонайменше одним агентом, вибраним з тамоксифену, фулвестранту, стероїдних інгібіторів ароматази і не стероїдних інгібіторів ароматази.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування метастатичного раку молочної залози, позитивного у відношенні рецепторів гормонів, у жінки після менопаузи з прогресуванням хвороби після анти-естрогенової терапії.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування гормонально залежної доброякісної або злоякісної хвороби молочної залози або

репродуктивного тракту у ссавця. В певних варіантах здійснення такою доброякісною або злоякісною хворобою є рак молочної залози.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування раку у ссавця, коли цей ссавець раніше не приймав хіміотерапії.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування раку у ссавця, коли цей ссавець лікується від раку щонайменше одним протираковим агентом. В одному варіанті здійснення рак є рефрактерним до гормонів раком.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування ендометріозу у ссавця.

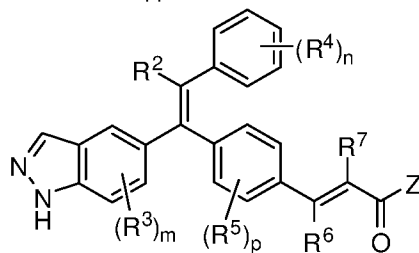
В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування лейоміоми у ссавця. В певних варіантах здійснення така лейоміома є лейоміомою матки, лейоміомою стравоходу, лейоміомою шкіри або лейоміомою тонкої кишки. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки використовуються для лікування фіброїдів у ссавця (наприклад, фіброїдів матки).

Сполуки

Сполуки формули (I), включаючи їх фармацевтично прийнятні солі, проліки, активні метаболіти і фармацевтично прийнятні сольвати, є модуляторами рецепторів естрогену. В конкретних варіантах здійснення описані тут сполуки є сполуками, що розкладають рецептори естрогену. В конкретних варіантах здійснення описані тут сполуки є антагоністами рецепторів естрогену. В конкретних варіантах здійснення описані тут сполуки є сполуками, що розкладають рецептори естрогену і являються антагоністами рецепторів естрогену з мінімальною або відсутньою активністю агоніста рецепторів естрогену.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки є сполуками, що розкладають рецептори естрогену і являються антагоністами рецепторів естрогену, які демонструють: мінімальний або відсутній агонізм до рецепторів естрогену; та/або анти-проліферативну активність проти клітинних ліній раку молочної залози, раку яєчника, раку ендометрію, раку шийки матки; та/або максимальну анти-проліферативну ефективність проти клітинних ліній раку молочної залози, раку яєчника, раку ендометрію, раку шийки матки *in-vitro*; та/або мінімальний агонізм в клітинній лінії ендометрію людини (Ішікава); та/або відсутність агонізму в клітинній лінії ендометрію людини (Ішікава); та/або мінімальний або відсутній агонізм в тесті *in-vivo* на матці нестатевозрілої самки щура; та/або протипухлинну активність в клітинних лініях раку молочної залози, раку яєчника, раку ендометрію, раку шийки матки в тестах *in-vivo* на ксенотрансплантатах пухлини або в інших моделях цих видів раку на гризунах.

У відповідності до одного аспекту цього винаходу, тут пропонується сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид:



Формула (I)

де:

Z – це -OH або -OR¹⁰;

R² – це C₁-C₄алкіл, C₁-C₄фторалкіл, C₁-C₄дейтероалкіл, C₃-C₆циклоалкіл або -C₁-C₄алкілен-W;

W – це гідрокси, галоген, CN, C₁-C₄алкіл, C₁-C₄галоалкіл, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галоалкокси або C₃-C₆циклоалкіл;

кожний R³ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом;

кожний R⁴ є незалежно галогеном, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом або C₁-C₄гетероалкілом;

кожний R⁵ є незалежно галогеном, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом або C₁-C₄гетероалкілом;

R⁶ – це H, C₁-C₄алкіл або галоген; R⁷ – це H, C₁-C₄алкіл або галоген;

R⁹ – це H, C₁-C₆алкіл, C₁-C₆фторалкіл або C₃-C₆циклоалкіл;

R¹⁰ – це C₁-C₆алкіл;

m становить 0, 1 або 2; n становить 0, 1, 2, 3 або 4; i становить 0, 1 або 2.

Для будь-якого і всіх варіантів здійснення заміщення вибираються з посеред групи вищенаведених альтернатив. Наприклад, в певних варіантах здійснення, Z представляє собою -OH. В певних варіантах здійснення Z представляє собою -OR¹⁰. В певних варіантах здійснення Z представляє собою -OH, -OCH₃ або -OCH₂CH₃.

5 В певних варіантах здійснення R⁶ представляє собою H, -CH₃, F або Cl. В певних варіантах здійснення R⁶ представляє собою H.

В певних варіантах здійснення R⁷ представляє собою H, -CH₃, F або Cl. В певних варіантах здійснення R⁷ представляє собою H.

10 В певних варіантах здійснення R⁹ представляє собою H, C₁-C₆алкіл або C₁-C₆фторалкіл. В певних варіантах здійснення R⁹ представляє собою H або C₁-C₆алкіл. В певних варіантах здійснення R⁹ представляє собою H.

Зрозуміло, що R³ може бути присутнім в будь-якій відкритій позиції системи індазольного кільця. В певних варіантах здійснення кожний R³ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом. В певних варіантах здійснення кожний R³ є незалежно F, Cl або -CH₃.

15 В певних варіантах здійснення кожний R⁴ є незалежно галогеном, -CN, -OH, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом, C₁-C₄гетероалкілом, C₁-C₄фторалкокси або C₁-C₄алкокси. В певних варіантах здійснення кожний R⁴ є незалежно галогеном, -CN, -OH, -S(=O)₂CH₃, -S(=O)₂CH₂CH₃, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -OCF₃, -OCH₃ або -OCH₂CH₃. В певних варіантах здійснення кожний R⁴ є незалежно F, Cl, -CN, -OH, -CH₃, -CH₂CH₃, -CF₃, -CH₂OH, -

20 OCF₃, -OCH₃ або -OCH₂CH₃. В певних варіантах здійснення кожний R⁴ є незалежно F або Cl. В певних варіантах здійснення кожний R⁵ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом. В певних варіантах здійснення кожний R⁵ є незалежно F, Cl або -CH₃.

В певних варіантах здійснення m становить 0 або 1. В певних варіантах здійснення m становить 0. В певних варіантах здійснення m становить 1.

25 В певних варіантах здійснення n становить 0, 1 або 2. В певних варіантах здійснення n становить 0. В певних варіантах здійснення n становить 1. В певних варіантах здійснення n становить 2.

В певних варіантах здійснення p становить 0 або 1. В певних варіантах здійснення p становить 0. В певних варіантах здійснення p становить 1.

30 В певних варіантах здійснення m становить 0 і p становить 0.

В певних варіантах здійснення Z представляє собою -OH; R⁶ представляє собою H, -CH₃, F або Cl; R⁷ представляє собою H, -CH₃, F або Cl; кожний R³ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом; кожний R⁴ є незалежно галогеном, -CN, -OH, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом, C₁-C₄гетероалкілом, C₁-C₄фторалкокси або C₁-C₄алкокси; кожний R⁵ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом; m становить 0 або 1; n становить 0, 1 або 2; і p становить 0 або 1.

В певних варіантах здійснення R² представляє собою C₁-C₄алкіл, C₁-C₄фторалкіл, C₁-C₄дейтероалкіл, C₃-C₆циклоалкіл або -C₁-C₄алкілен-W; W представляє собою гідрокси, галоген, CN, C₁-C₄алкокси або C₃-C₆циклоалкіл. В певних варіантах здійснення R² представляє собою

40 C₁-C₄алкіл, C₁-C₄фторалкіл або C₁-C₄дейтероалкіл. В певних варіантах здійснення R² представляє собою C₁-C₄алкіл. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CD₃, -CH₂CD₃, -CD₂CD₃, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, -CH₂-W або -CH₂CH₂-W; W представляє собою гідрокси, F, Cl, -CN, -OCH₃, -OCH₂CH₃, -OCH₂CH₂CH₃, -

45 OCH(CH₃)₂, циклопропил, циклобутил, циклопентил або циклогексил. В певних варіантах здійснення W представляє собою гідрокси, F, Cl, -CN, циклопропил, циклобутил, циклопентил або циклогексил. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₃, -CH₂CH₃, -

CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH₂CH₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CD₃, -CH₂CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂-W або -CH₂CH₂-W. В певних варіантах здійснення R² представляє собою

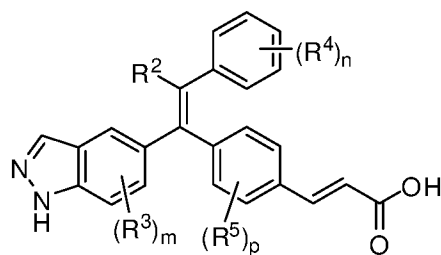
50 -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂CD₃, циклопропил або циклобутил. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂CF₃, -CD₃, -CD₂CD₃, -CH₂CD₃ або циклопропил. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₂CH₃, -CH₂CF₃, -CD₂CD₃ або -CH₂CD₃. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₂CH₃, -CD₂CD₃ або -CH₂CD₃. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₂CH₃ або циклобутил. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₂CH₃.

55 представляє собою -CH₂CH₃ або циклобутил. В певних варіантах здійснення R² представляє собою -CH₂CH₃.

В певних варіантах здійснення Z представляє собою -OH; R⁶ представляє собою H; R⁷ представляє собою H; m становить 0; n становить 0, 1 або 2; і p становить 0.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) має структуру формули (II) або її

60 фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду:



Формула (II)

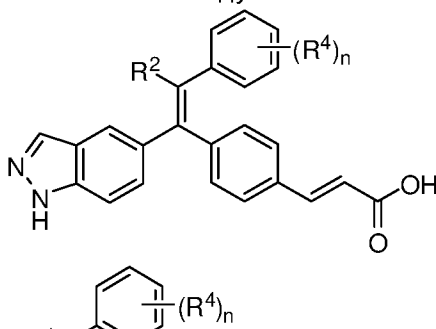
В певних варіантах здійснення кожний R^3 є незалежно F, Cl або $-CH_3$; кожний R^4 є незалежно галогеном, $-CN$, $-OH$, $-S(=O)_2CH_3$, $-S(=O)_2CH_2CH_3$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$ або $-OCH_2CH_3$; кожний R^5 є незалежно F, Cl або $-CH_3$; m становить 0 або 1; n становить 0, 1 або 2; і p становить 0 або 1.

В певних варіантах здійснення R^2 представляє собою $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2F$, $-CHF_2$, $-CF_3$, $-CH_2CF_3$, $-CD_3$, $-CD_2CD_3$, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, $-CH_2-W$ або $-CH_2CH_2-W$; W представляє собою гідрокси, F, Cl, $-CN$, $-OCH_3$, $-OCH_2CH_3$, $-OCH_2CH_2CH_3$, $-OCH(CH_3)_2$, циклопропил, циклобутил, циклопентил або циклогексил.

В певних варіантах здійснення W представляє собою гідрокси, F, Cl, $-CN$, циклопропил, циклобутил, циклопентил або циклогексил; кожний R^4 є незалежно F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CF_3$, $-OCF_3$ або $-OCH_3$; m становить 0; n становить 0, 1 або 2; і p становить 0.

В певних варіантах здійснення R^2 представляє собою $-CH_2CH_3$ або циклобутил; кожний R^4 є незалежно F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$ або $-OCH_2CH_3$; m становить 0 або 1; n становить 0, 1 або 2; і p становить 0. В певних варіантах здійснення R^2 представляє собою $-CH_2CH_3$; кожний R^4 є незалежно F, Cl, $-CN$, $-OH$, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CF_3$, $-CH_2OH$, $-OCF_3$, $-OCH_3$ або $-OCH_2CH_3$; m становить 0; n становить 0, 1 або 2; і p становить 0.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або формули (II) має наступну структуру або її фармацевтично прийнятної солі або N-оксиду:



В певних варіантах здійснення є фенілом, 2-фторфенілом, 3-фторфенілом, 4-фторфенілом, 2,3-дифторфенілом, 2,4-дифторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2,6-дифторфенілом, 2-хлорфенілом, 3-хлорфенілом, 4-хлорфенілом, 2,3-дихлорфенілом, 2,4-дихлорфенілом, 2,5-дихлорфенілом, 2,6-дихлорфенілом, 2-бромфенілом, 3-бромфенілом, 4-бромфенілом, 2-метилфенілом, 3-метилфенілом, 4-метилфенілом, 2-етилфенілом, 3-етилфенілом, 4-етилфенілом, 2-метоксифенілом, 3-метоксифенілом, 4-метоксифенілом, 2-етоксифенілом, 3-етоксифенілом, 4-етоксифенілом, 2-трифторметилфенілом, 3-трифторметилфенілом, 4-трифторметилфенілом, 2-фтор-4-метоксифенілом, 2-ціанофенілом, 3-ціанофенілом, 4-ціанофенілом, 2-фтор-3-хлорфенілом, 2-фтор-4-хлорфенілом, 2-фтор-5-хлорфенілом, 2-фтор-6-хлорфенілом, 2-хлор-3-фторфенілом, 2-хлор-4-фторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-хлор-6-фторфенілом, 2-метил-3-хлорфенілом, 2-метил-4-хлорфенілом, 2-метил-5-хлорфенілом, 2-метил-6-хлорфенілом, 2-метил-3-фторфенілом, 2-метил-4-фторфенілом, 2-метил-5-фторфенілом, 2-метил-6-фторфенілом, 3-метил-4-фторфенілом, 2-трифторметил-3-хлорфенілом, 2-трифторметил-4-хлорфенілом, 2-трифторметил-5-хлорфенілом, 2-трифторметил-6-хлорфенілом, 2-гідроксифенілом, 3-гідроксифенілом, 4-гідроксифенілом, 2-гідроксиметилфенілом, 3-гідроксиметилфенілом, 4-гідроксиметилфенілом, 2-метилсульфонілфенілом, 3-метилсульфонілфенілом або 4-метилсульфонілфенілом.

В певних варіантах здійснення є фенілом, 2-фторфенілом, 3-фторфенілом, 4-фторфенілом, 2,3-дифторфенілом, 2,4-дифторфенілом, 2,5-дифторфенілом, 2,6-

дифторфенілом, 2-хлорфенілом, 3-хлорфенілом, 4-хлорфенілом, 2,3-дихлорфенілом, 2,4-дихлорфенілом, 2,5-дихлорфенілом, 2,6-дихлорфенілом, 2-метилфенілом, 3-метилфенілом, 4-метилфенілом, 2-трифторметилфенілом, 3-трифторметилфенілом, 4-трифторметилфенілом, 2-фтор-4-метоксифенілом, 2-фтор-3-хлорфенілом, 2-фтор-4-хлорфенілом, 2-фтор-5-хлорфенілом, 2-фтор-6-хлорфенілом, 2-хлор-3-фторфенілом, 2-хлор-4-фторфенілом, 2-хлор-5-фторфенілом, 2-хлор-6-фторфенілом, 2-метил-3-хлорфенілом, 2-метил-4-хлорфенілом, 2-метил-5-хлорфенілом, 2-метил-6-хлорфенілом, 2-метил-3-фторфенілом, 2-метил-4-фторфенілом, 2-метил-5-фторфенілом, 2-метил-6-фторфенілом, 3-метил-4-фторфенілом, 2-трифторметил-3-хлорфенілом, 2-трифторметил-4-хлорфенілом, 2-трифторметил-5-хлорфенілом або 2-трифторметил-6-хлорфенілом.

Тут припускається будь-яка комбінація вищеописаних груп для різних змінних величин. На протязі всього цього опису групи і їх заміщення вибираються спеціалістом в цій галузі так, щоб забезпечити стабільні фрагменти і сполуки.

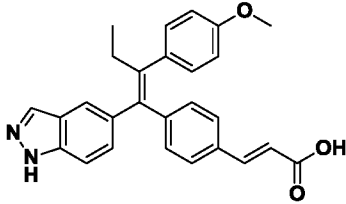
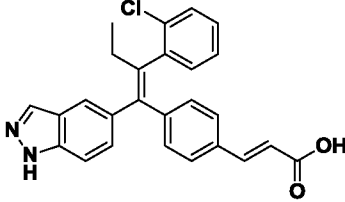
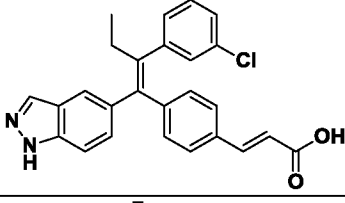
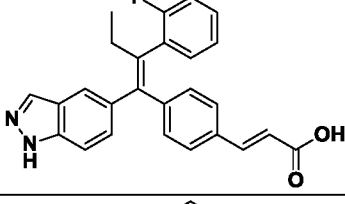
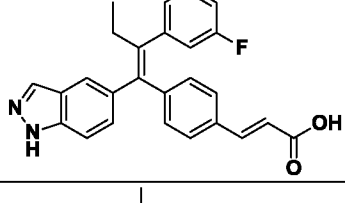
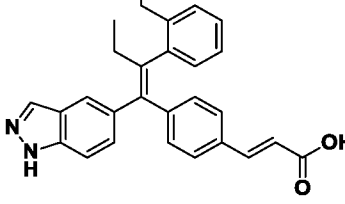
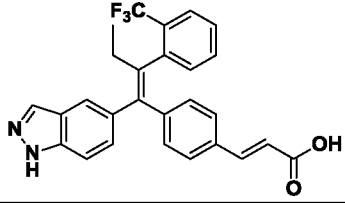
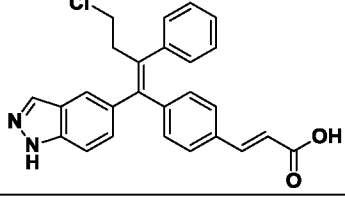
В певних варіантах здійснення сполука формули (I) є сполукою, представленою в Таблиці 1,

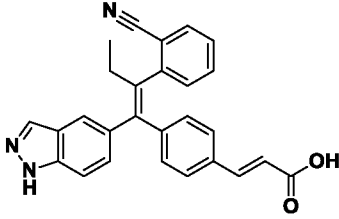
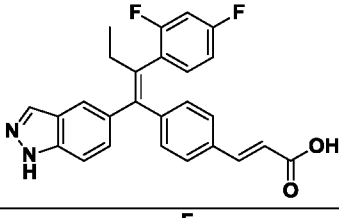
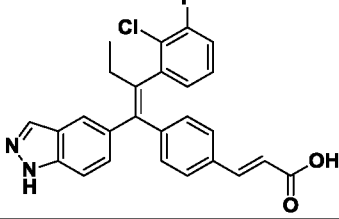
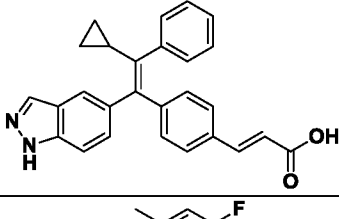
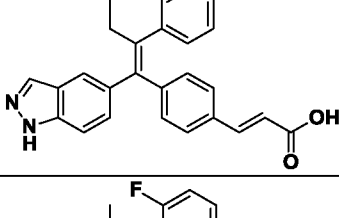
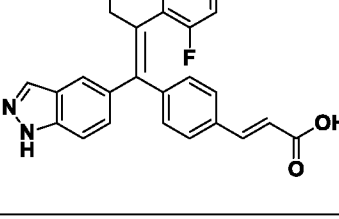
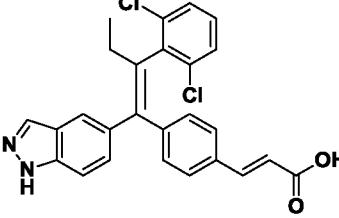
або її фармацевтично прийнятною сіллю або N-оксидом:

Таблиця 1

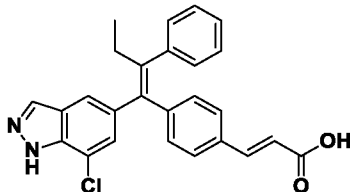
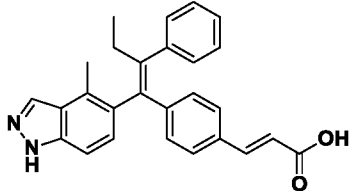
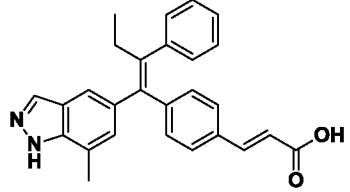
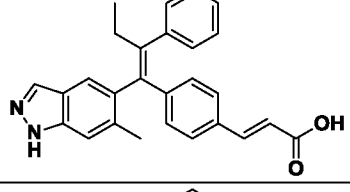
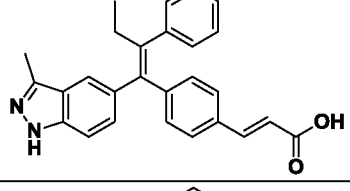
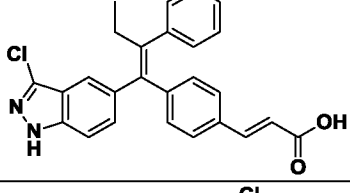
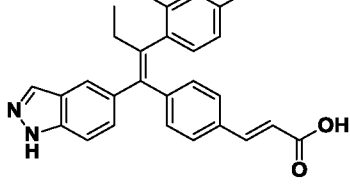
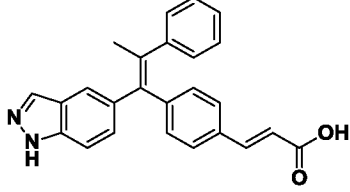
Сполука	Назва	Структура	LCMS ⁺ [M+H] ⁺
1	(E)-Етил 3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат		423
2	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		395
3	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413
4	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Хлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429
5	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-yl)-2-(3-метоксифеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		425
6	(E)-3-(4-((E)-2-(3-(Гідроксиметил)феніл)-1-(1H-		425

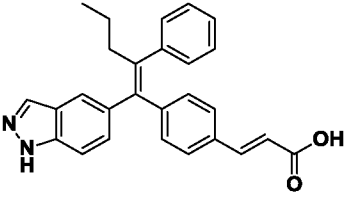
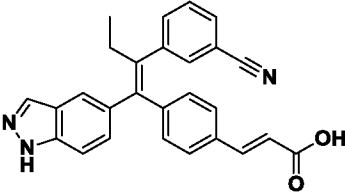
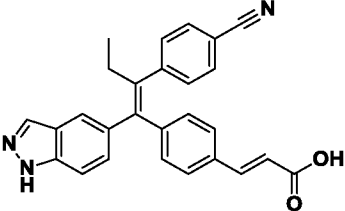
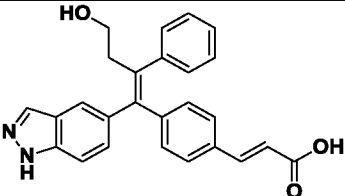
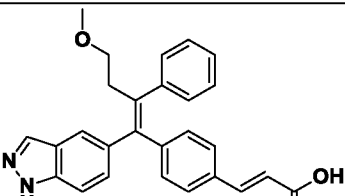
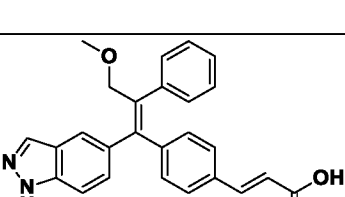
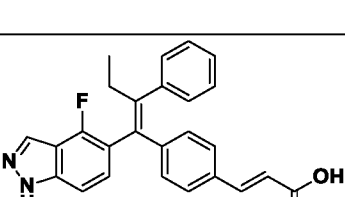
Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
	індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		
7	(E)-3-(4-((E)-2-(4-(Гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		425
8	(E)-3-(4-((E)-2-(2-(Гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		425
9	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(o-толіл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
10	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(m-толіл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
11	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(p-толіл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
12	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(2-метоксифеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		425
13	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(4-метоксифеніл)бут-1-		425

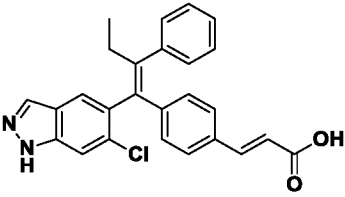
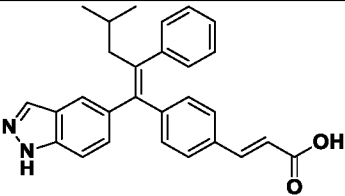
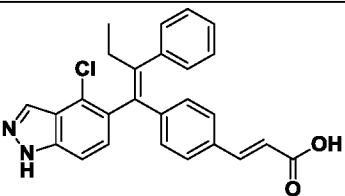
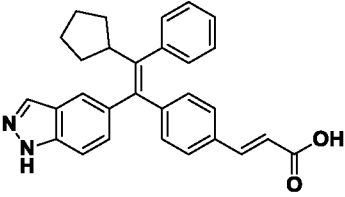
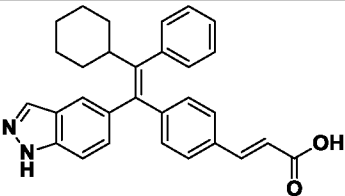
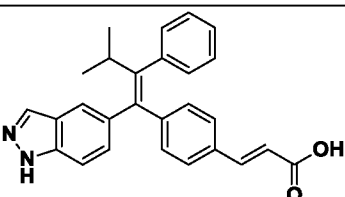
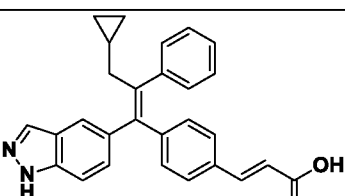
Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
	ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		
14	((E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлорфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429
15	(E)-3-(4-((E)-2-(3-Хлорфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429
16	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413
17	(E)-3-(4-((E)-2-(3-Фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413
18	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Етилфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		423
19	(E)-3-(4-((E)-1-(1Н-Індазол-5-іл)-2-(2-(трифторметил)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		463
20	(E)-3-(4-((E)-4-Хлор-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
21	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Ціанофеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		420
22	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2,4-Дифторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		431
23	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлор-3-фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		447
24	(Е)-3-(4-((Е)-2-Циклопропил-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилова кислота		407
25	(Е)-3-(4-((Е)-2-(4-Фтор-2-метилфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		427
26	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2,6-Дифторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		431
27	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2,6-Дихлорфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		463

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
28	(E)-3-(4-((E)-4,4,4-Тридейтеро-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		398
29	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Фтор-3-метилфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		427
30	(E)-3-(4-((E)-2-(5-Фтор-2-метилфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		427
31	(E)-3-(4-((E)-2-(2,3-Дифторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		431
32	(E)-3-(4-((E)-2-(2,5-Дифторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		431
33	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-5-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		447
34	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-6-метилфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		443

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
35	(Е)-3-(4-((Е)-1-(7-Хлор-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429
36	(Е)-3-(4-((Е)-1-(4-Метил-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
37	(Е)-3-(4-((Е)-1-(7-Метил-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
38	(Е)-3-(4-((Е)-1-(6-Метил-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
39	(Е)-3-(4-((Е)-1-(3-Метил-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
40	(Е)-3-(4-((Е)-1-(3-Хлор-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429
41	(Е)-3-(4-((Е)-2-(4-Хлор-2-метилфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		443
42	(Е)-3-(4-((Е)-1-(1Н-Індазол-5-іл)-2-фенілпроп-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		381

Сполука	Назва	Структура	LCMS ⁺ [M+H] ⁺
43	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілпент-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
44	(E)-3-(4-((E)-2-(3-Ціанофеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		420
45	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Ціанофеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		420
46	(E)-3-(4-((E)-4-Гідрокси-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		411
47	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-4-метокси-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		425
48	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-3-метокси-2-фенілпроп-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		411
49	(E)-3-(4-((E)-1-(4-Фтор-1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
50	(E)-3-(4-((E)-1-(6-Хлор-1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429
51	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-4-метил-2-фенілпент-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		423
52	(E)-3-(4-((E)-1-(4-Хлор-1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		429
53	(E)-3-(4-((E)-2-Циклопентил-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилова кислота		435
54	(E)-3-(4-((E)-2-Циклогексил-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилова кислота		449
55	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-3-метил-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		409
56	(E)-3-(4-((E)-3-Циклопропил-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілпроп-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		421

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
57	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлорфеніл)-2-циклопропил-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота		441
58	(E)-3-(4-((E)-1-(6-Фтор-1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413
59	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілгекс-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		423
60	(E)-3-(4-((E)-3-Циклопентил-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілпроп-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		449
61	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		465
62	(E)-3-(4-((E)-1-(7-Фтор-1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413
63	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)-4-метилпент-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		475

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
64	(E)-3-(4-((Z)-3,3-Дифтор-1-(1H-індізол-5-іл)-2-фенілпроп-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		417
65	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(7-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		465
66	(E)-3-(4-((E)-4-Фтор-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413
67	(E)-3-(4-((E)-4-Хлор-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		481
68	(E)-3-(4-((Z)-3,3,3-Трифтор-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілпроп-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		не виконувались
69	(E)-3-(4-((E)-1-(4-Фтор-1H-індазол-5-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		445
70	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Хлор-2-метилфеніл)-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		461
71	(E)-3-(4-((E)-2-Циклопропил-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)-2-(4-фтор-2-метилфеніл)вініл)феніл)акрилова кислота		457

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
72	(Е)-3-(4-((Е)-2-(4-Хлор-2-метилфеніл)-2-циклопропил-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)вініл)феніл) акрилова кислота		473
73	(Е)-3-(4-((Е)-1-(4-Хлор-1Н-індазол-5-yl)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		481
74	(Е)-3-(4-((Z)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-3,3-дифтор-1-(1Н-індазол-5-іл)проп-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		469
75	(Е)-3-(4-((Е)-2-Циклопропил-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилова кислота		425
76	(Е)-3-(4-((Е)-4-Хлор-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл) акрилова кислота		447
77	(Е)-3-(4-((Е)-4-Хлор-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		499
78	(Е)-3-(4-((Е)-4-Фтор-2-(4-фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл) акрилова кислота		431
79	(Е)-3-(4-((Е)-4-Фтор-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		431

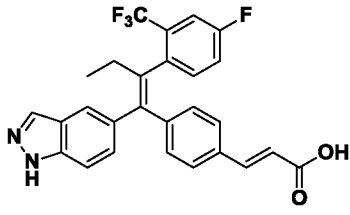
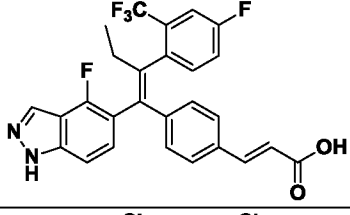
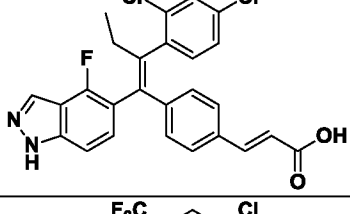
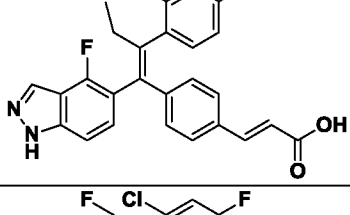
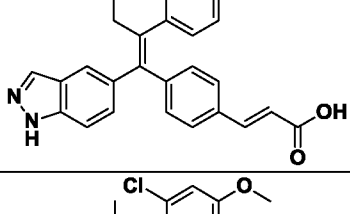
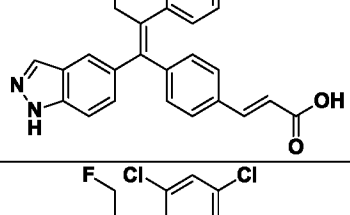
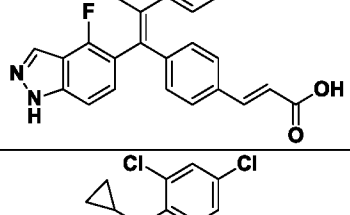
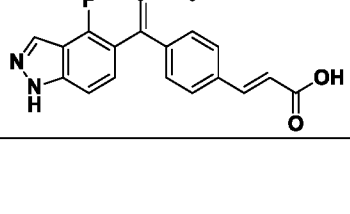
Сполука	Назва	Структура	LCMS ⁺ [M+H] ⁺
80	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-5-метокси-2-фенілпент-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		439
81	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-yl)-6-метокси-2-фенілгекс-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		453
82	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)-3-метилбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		461
83	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-(3-(трифторметокси)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		479
84	(E)-3-(4-((E)-2-Циклобутил-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилова кислота		421
85	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-2-циклобутил-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота		473
86	(E)-3-(4-((E)-1-(3-Фтор-1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		413

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
87	(Е)-3-(4-((Е)-2-Циклобутил-1-(3-фтор-1Н-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл) акрилова кислота		439
88	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(3-фтор-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		465
89	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-2-циклобутил-1-(3-фтор-1Н-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота		491
90	(Е)-Етил 3-(4-((Е)-2-(4-фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл) акрилат		441
91	(Е)-Етил 3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-(2-метоксифеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат		453
92	(Е)-Етил 3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-(4-метоксифеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат		453
93	(Е)-3-(4-((Е)-2-(3-Гідроксифеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		411

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
94	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Гідроксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		411
95	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Гідроксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		411
96	(E)-3-(4-((E)-2-(3-Бutoксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		467
97	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Бutoксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		467
98	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-(2-(метилсульфоніл)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		473
99	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)-2-метакрилова кислота		409
100	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-3-метилфеніл)акрилова кислота		409

Сполука	Назва	Структура	LCMS ⁺ [M+H] ⁺
101	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-2-метилфеніл)акрилова кислота		409
102	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-2-хлорфеніл)акрилова кислота		429
103	(Z)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)-2-фторакрилова кислота		413
104	(Z)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)-2-хлоракрилова кислота		429
105	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-3-фторфеніл)акрилова кислота		413
106	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-2-фторфеніл)акрилова кислота		413
107	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-2-(трифторметил)феніл)акрилова кислота		463
108	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-3-метоксифеніл)акрилова кислота		425

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
109	(E)-3-(4-((Z)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)-2-метоксифеніл)акрилова кислота		425
110	(E)-Етил 3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат гідрохлорид		475
111	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		447
112	(E)-Етил 3-(4-((E)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат		491
113	(E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Дихлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		463
114	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Хлор-2-(трифторметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		497
115	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-2-циклопропил-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота		459

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
116	(Е)-3-(4-((Е)-2-(4-Фтор-2-(трифторметил)феніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		481
117	(Е)-3-(4-(1-(4-Фтор-1Н-індазол-5-іл)-2-(4-фтор-2-(трифторметил) феніл)бутил)феніл)акрилова кислота		499
118	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2,4-Дихлорфеніл)-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		481
119	(Е)-3-(4-((Е)-2-(4-Хлор-2-(трифторметил)феніл)-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл) акрилова кислота		515
120	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-4-фтор-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		465
121	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлор-4-метоксифеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл) феніл)акрилова кислота		459
122	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2,4-Дихлорфеніл)-4-фтор-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		499
123	(Е)-3-(4-((Е)-2-Циклопропил-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(4-фтор-1Н-індазол-5-іл)вініл) феніл)акрилова кислота		493

Сполука	Назва	Структура	LCMS ⁺ [M+H] ⁺
124	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-2-циклопропил-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота		477
125	(E)-3-(4-((E)-2-Циклопропил-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл) акрилова кислота		475
126	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Хлор-2-метилфеніл)-2-циклопропил-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл) акрилова кислота		455
127	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-(2-метил-5-(метилсульфоніл)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		487
128	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-(4-метокси-2-метилфеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		439
129	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Фтор-4-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		443
130	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-5-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		459
131	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Фтор-4-(метилсульфоніл)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		491

Сполука	Назва	Структура	LCMS ⁺ [M+H] ⁺
132	(E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Дихлорфеніл)-3,3,4,4,4-пентадейтеро-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		468
133	(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(3-(метилсульфоніл)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		473
134	(E)-3-(4-((E)-2-(2,4-Дихлорфеніл)-1-(7-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		481
135	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-3-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		459
136	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-3,3,4,4,4-пентадейтеро-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		452
137	(E)-3-(4-((E)-2-(4-Хлор-2-ціанофеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		454
138	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Ціано-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		438

Сполука	Назва	Структура	LCMS' [M+H] ⁺
139	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Ціано-4-(трифторметил)феніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		488
140	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлор-4-ціанофеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		454
141	(Е)-3-(4-((Е)-2-(3-Ціано-2-метилфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		434
142	(Е)-3-(4-((Е)-2-(4-Ціано-2-метилфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		434
143	(Е)-3-(4-((Е)-2-(5-Ціано-2-метилфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		434
144	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Ціано-4-метоксифеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		450
145	(Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлорфеніл)-1-(1-метил-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		443

Сполука	Назва	Структура	LCMS* [M+H] ⁺
146	(E)-3-(4-((E)-2-Циклобутил-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл) акрилова кислота		435
147	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота		461
148	(E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл) акрилова кислота		497

* мас-спектрометричні дані

Синтез сполук

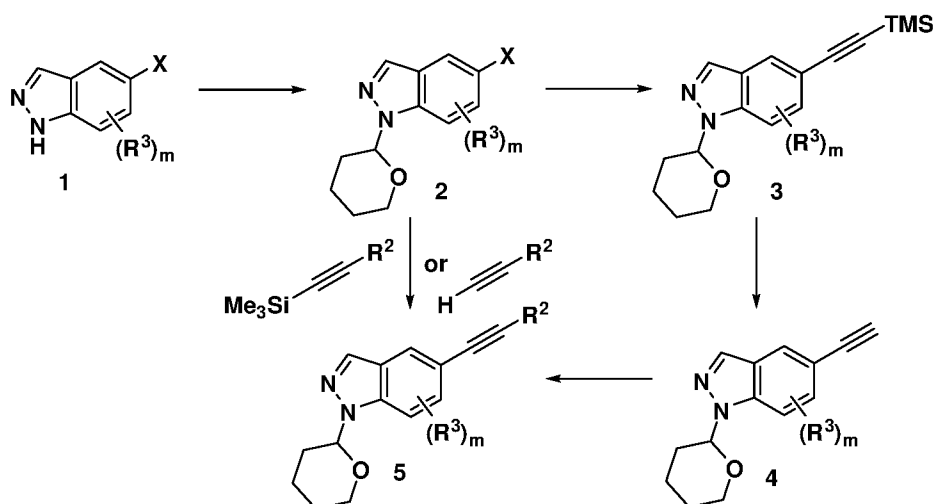
Описані тут сполуки формули (I) синтезуються з використанням стандартних методів синтезу або з використанням методів, відомих в цій галузі, в комбінації з методами, описаними тут. Крім цього, розчинники, температури та інші умови реакції, представлені тут, можуть змінюватись.

Вихідним матеріалом, використовуваним для синтезу сполук формули (I), є або синтезований матеріал, або отриманий з комерційних джерел, таких як, але не обмежуючись ними, Sigma-Aldrich, Fluka, Acros Organics, Alfa Aesar і т.п. Описані тут сполуки та інші споріднені сполуки, що мають інші заміщення, синтезуються з використанням методів і матеріалів, описаних тут або відомих по-іншому, включаючи ті, які можна знайти у March, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, ADVANCED ORGANIC CHEMISTRY 4th Ed., Vols. A and B (Plenum 2000, 2001) і Green and Wuts, PROTECTIVE GROUPS IN ORGANIC SYNTHESIS 3rd Ed., (Wiley 1999). Загальні методи для приготування сполук є факультативно модифікованими за рахунок застосування відповідних реагентів і умов для введення різних фрагментів з представлених тут формул.

В певних варіантах здійснення показові сполуки формули (I) готуються так, як показано в загальних рисах на наступних схемах.

20

Схема 1



Захист азоту, що несе кислотний протон, сполук структури 1 захисною групою забезпечує сполука структури 2. В певних варіантах здійснення такою захисною групою є тетрагідро-2Н-піран (THP). В певних варіантах здійснення умови для захисту азоту вимагають 3,4-дигідро-2Н-пірану (DHP), органічної кислоти і відповідного розчинника. В певних варіантах здійснення такою органічною кислотою є піридиній р-толуолсульфонат (PPTS) або р-толуолсульфонова кислота (р-TSA або р-TsOH), а відповідним розчинником є дихлорметан. В певних варіантах здійснення ця реакція здійснюється при кімнатній температурі. Інші умови, необхідні для захисту азоту у вихідному матеріалі, є відомими. Докладний опис методів, які застосовуються для створення захисних груп та їх видалення, можна знайти у Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, та Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, які є включеними сюди за посиланням для такого опису.

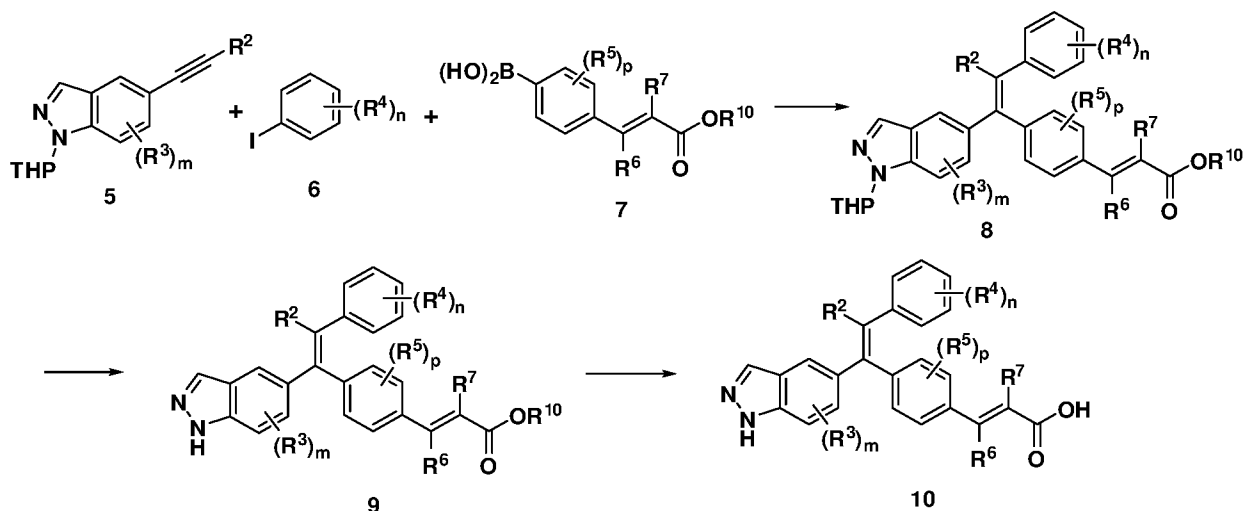
Сполуки структури 2, де X є галогеном або іншою придатною заміщеною групою, вступають в реакцію із захищеним ацетиленом (наприклад, триметилсилілацетиленом) в умовах реакції Соногашири, щоб забезпечити сполуки структури 3. В певних варіантах здійснення умови реакції сполучення Соногашири включають використання паладієвого каталізатору і солі галіду міді. В певних варіантах здійснення умови реакції сполучення Соногашири вимагають використання $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$, CuI і триетиламіну. В одному варіанті здійснення така реакція здійснюється при температурі близько 80°C. Інші доцільні умови реакції є описаними у Rafael Chinchilla and Carmen Nájera (2007). *Chem. Rev.* 107 (3): 874–922.

Силілова захисна група сполук структури 3 видаляється за відповідних умов реакції, щоб забезпечити сполуки структури 4. В певних варіантах здійснення силілова захисна група видаляється калію карбонатом (K_2CO_3) в метиловому спирті. В інших варіантах здійснення силілова захисна група видаляється тетрабутиламонію фторидом (TBAF) в тетрагідрофурані.

В певних варіантах здійснення ацетилену структури 4 вступають в реакцію з $\text{R}^2\text{-X}$ за основних умов, щоб отримати сполуки структури 5. В цих випадках R^2 представляє собою $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, або $\text{C}_1\text{-C}_6$ фторалкіл, або $\text{C}_1\text{-C}_4$ алкокси, або $\text{C}_1\text{-C}_4$ фторалкокси, або $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкіл і т.п., а X є придатною заміщеною групою. В певних варіантах здійснення групи R^2 вставляються за інших придатних умов.

В певних варіантах здійснення сполуки структури 2 сполучаються з алкініл-триметилсиланом або термінальним алкіном за умов реакції Соногашири, щоб забезпечити сполуки структури 5. В певних варіантах здійснення сполучення алкініл-триметилсилану зі сполуками структури 2 передбачає використання основи (наприклад, цезію карбонату), паладієвого каталізатору (наприклад, $\text{Pd}(\text{OAc})_2$, dppf) і солі галіду міді (наприклад, CuI) у відповідному розчиннику (наприклад, диметилацетаміді) при підвищених температурах (наприклад, близько 80-90°C). В певних варіантах здійснення сполучення термінального алкіну зі сполуками структури 2 передбачає використання $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$, CuI і триетиламіну при здійсненні реакції в умовах підвищеної температури (наприклад, близько 80-120°C).

Схема 2



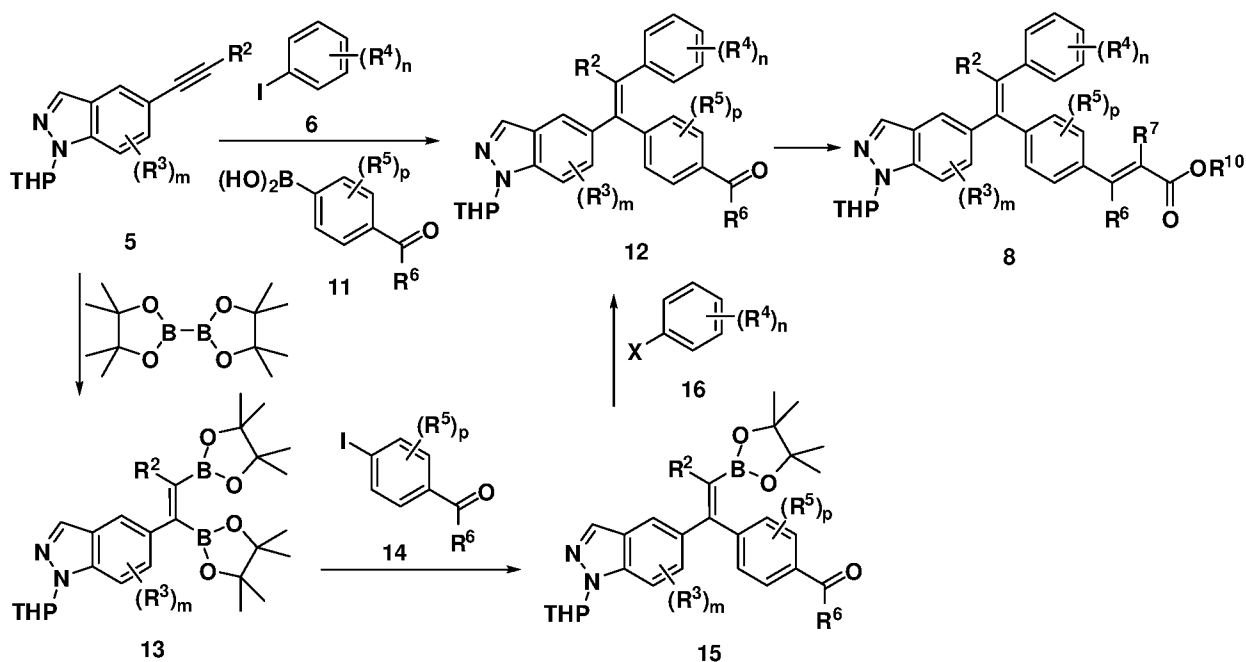
Сполуки структур 5, 6 і 7 потім зшиваються разом за відповідних умов реакції, щоб забезпечити сполуки структури 8. В певних варіантах здійснення ці відповідні умови реакції включають використання органометалічних реагентів. В певних варіантах здійснення відповідні умови реакції включають використання паладієвого каталізатору. В певних варіантах здійснення відповідні умови реакції включають використання $Pd(PhCN)_2Cl_2$ і K_2CO_3 в диметилформаміді/воді. Інші придатні умови реакції включають ті, що описані у Chengxiang Zhou and Richard C. Larock, *Journal of Organic Chemistry*, 2005, 70, 3765-3777; Chengxiang Zhou, Daniel E. Emrich, and Richard C. Larock *Organic Letters* 2003, 1579-1582; Tsutomu Konno, Ken-ichi Taku, Takashi Ishihara, *Journal of Fluorine Chemistry* 127 (2006) 966–972.

Захисна група сполук структури 8 потім видаляється за відповідних умов реакції, щоб забезпечити сполуки структури 9. В певних варіантах здійснення ці відповідні умови реакції включають використання кислоти. В певних варіантах здійснення відповідні умови реакції включають використання соляної кислоти і етилового спирту при здійсненні реакції при температурі близько $70^\circ C$.

Гідроліз ефірної групи сполук структури 9 забезпечує сполуки на основі карбонової кислоти структури 10. В певних варіантах здійснення така реакція гідролізу передбачає використання гідрооксиду літію в суміші тетрагідрофурану і етилового спирту. Інші умови здійснення реакції гідролізу є відомими.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки готуються так, як в загальних рисах показано на Схемі 3.

Схема 3:



В певних варіантах здійснення сполуки структури 5 вступають в реакцію з галідами фенілу структури 6 і бороновими кислотами структури 11 за відповідних умов реакції, щоб забезпечити сполуки структури 12. В певних варіантах здійснення такі відповідні умови реакції включають використання органометалічного реагенту (реагентів). В певних варіантах здійснення придатним органометалічним реагентом є паладієвий каталізатор. Альдегід сполук структури 12 потім, за відповідних умов реакції, перетворюється на алкен, щоб забезпечити сполуки структури 8. Відповідні умови реакції включають умови реакції олефінування Horner-Wadsworth-Emmons або умови реакції олефінування Wittig.

Як варіант, сполуки структури 5 вступають в реакцію з агентом борилування в присутності відповідного каталізатору, щоб забезпечити сполуки структури 13. В певних варіантах здійснення таким відповідним каталізатором є органометалічний реагент, такий як платиновий каталізатор. В певних варіантах здійснення кількість каталізатору впливає на швидкість реакції, але загалом не впливає на вихід або чистоту. В певних варіантах здійснення розчинник мало впливає на швидкість реакції і загалом не впливає на вихід або чистоту. В певних варіантах здійснення температура має суттєвий вплив на швидкість реакції, але загалом не впливає на вихід або чистоту. Потім здійснюється реакція перехресного сполучення Сузукі зі сполуками структури 13 і галідами фенілу структури 14, щоб забезпечити сполуки структури 15. В певних варіантах здійснення в реакції перехресного сполучення Сузукі використовуються 2 або 3 еквіваленти основи (наприклад, Cs_2CO_3). В певних варіантах здійснення в реакції перехресного сполучення Сузукі використовуються 1,3 еквівалента основи (наприклад, Cs_2CO_3). В певних варіантах здійснення розчинник має суттєвий вплив на швидкість і регіоселективність цієї реакції. В певних варіантах здійснення використовується діоксан, DME або 2-MeTHF. В певних варіантах здійснення вміст води має суттєвий вплив на швидкість і регіоселективність цієї реакції перехресного сполучення Сузукі. Наступне перехресне сполучення Сузукі потім здійснюється між сполуками структури 15 і галідами фенілу структури 16, щоб забезпечити сполуки структури 12.

Докладний опис методів, які застосовуються для створення захисних груп та їх видалення, можна знайти у Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons, New York, NY, 1999, та Kocienski, *Protective Groups*, Thieme Verlag, New York, NY, 1994, які включені сюди за посиланням для такого опису.

Додаткові форми сполук

У випадках, коли сполуки формули (I) володіють одним або більше стереоцентрами, кожний стереоцентр існує незалежно в R або S конфігурації. Представлені тут сполуки включають всі діастереомерні, енантіомерні, епімерні форми і атропізомери, а також їх відповідні суміші. Запропоновані тут сполуки і способи включають всі cis, trans, syn, anti, entgegen (E) і zusammen (Z) ізомери, а також їх відповідні суміші.

Стереοізомери отримуються, коли бажано, такими методами, як стереоселективний синтез, та/або розділення стереοізомерів за допомогою хіральних хроматографічних колонок, та/або

використання оптично активних агентів для розщеплення (Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, *EEn'antiomers, Racemates and Resolutionss*, " John Wiley And Sons, Inc., 1981).

В певних варіантах здійснення представлені тут сполуки існують як атропізомери. Атропізомери – це стереоізомери, які утворились в результаті утрудненого повороту навколо
5 одинарних зв'язків, коли перепони, які просторові деформації чинять повороту, дозволяють виділяти конформери. Атропізомери демонструють аксіальну хіральність. Розділення атропізомерів є можливим. В певних варіантах здійснення розділення атропізомерів є можливим методами хірального розділення, такими як селективна кристалізація. Атропізомери оптично характеризуються ЯМР або іншими відповідними засобами дослідження.

10 Способи і композиції, описані тут, включають використання аморфних форм, а також кристалічних форм (також відомих як поліморфи). У відповідності до одного аспекту цього винаходу, описані тут сполуки знаходяться у формі фармацевтично прийнятних солей. Активні метаболіти цих сполук, що мають такий самий тип активності, також є включеними в об'єм даного винаходу. Крім того, описані тут сполуки можуть існувати як в несольованих, так і в
15 сольованих формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етиловий спирт і т.п. Сольовані форми представлених тут сполук також вважаються включеними в об'єм даного винаходу.

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки готуються як проліки. Термін "проліки" стосується агентів, які перетворюються на материнський препарат *in vivo*. Проліки часто
20 використовуються, оскільки, в певних ситуаціях, їх легше вводити, ніж материнський препарат, або вони є біодоступними при оральному введенні, або вони мають поліпшену розчинність в фармацевтичних композиціях, у порівнянні з материнським препаратом. В певних варіантах здійснення розробка проліків має на меті підвищену ефективну розчинність у воді. Прикладом, без обмеження, проліків є описана тут сполука, яка вводиться як складний ефір ("проліки"), а
25 потім метаболічно гідролізується, щоб забезпечити активний інгредієнт. В певних варіантах здійснення після введення *in vivo* проліки хімічно перетворюються на біологічно, фармацевтично або терапевтично активну форму сполуки.

В певних варіантах здійснення сайти на частині ароматичного кільця сполук формули (I) є чутливими до різних метаболічних реакцій. Включення відповідних заміщень в структури
30 ароматичного кільця буде зменшувати, мінімізувати або усувати цей метаболічний шлях. В конкретних варіантах здійснення таким відповідним заміщенням для зменшення або усунення чутливості ароматичного кільця до метаболічних реакцій є, тільки для прикладу, галоген, дейтерій або алкільна група.

В іншому варіанті здійснення описані тут сполуки мітяться ізотопами (наприклад, радіоізотопами) або іншими засобами, включаючи, без обмеження, використання хромофорів
35 або флуоресцентних фрагментів, біolumінесцентних міток або хемілюмінесцентних міток.

В додаткових або подальших варіантах здійснення описані тут сполуки після введення в організм метаболізуються, щоб утворити метаболіт, який потім використовується для
40 забезпечення бажаного ефекту, включаючи бажаний терапевтичний ефект.

"Фармацевтично прийнятний", як цей термін тут використовується, стосується матеріалу, такого як носій або розріджувач, який не анулює біологічну активність або властивості сполуки і
є відносно нетоксичним, тобто такого матеріалу, який вводиться індивіду, не викликаючи небажаних біологічних ефектів і без взаємодії у ушкоджуючий спосіб з будь-якими
компонентами композиції, в якій він міститься.

45 Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується такого препарату зі сполуки, який не викликає суттєвого подразнення в організмі, в який він вводиться, і не анулює біологічної активності або властивостей цієї сполуки. В певних варіантах здійснення фармацевтично прийнятні солі отримують в результаті реакції сполуки формули (I) з кислотою. Фармацевтично
50 прийнятні солі отримують також в результаті реакції сполуки формули (I) з основою з утворенням солі.

Описані тут сполуки факультативно утворюються як, та/або використовуються як, фармацевтично прийнятні солі. Типи фармацевтично прийнятних солей включають, не обмежуючись ними: (1) солі приєднання кислоти, утворені в результаті реакції сполуки у формі
55 вільної основи з фармацевтично прийнятною неорганічною кислотою, такою як, наприклад, соляна кислота, бромисто-воднева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота, метафосфорна кислота і т.п., або з органічною кислотою, такою як, наприклад, оцтова кислота, пропіонова кислота, капронова кислота, циклопентанпропіонова кислота, гліколева кислота, піровиноградна кислота, молочна кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, яблучна

кислота, малеїнова кислота, фумарола кислота, трифтороцтова кислота, винна кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, 3-(4-гідроксибензоїл)бензойна кислота, корична кислота, мигдалева кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, 1,2-етансульфонова кислота, 2-гідроксиетансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, толуолсульфонова кислота, 2-нафталінсульфонова кислота, 4-метилбіцикло-[2.2.2]окт-2-ен-1-карбонова кислота, глюкогептонова кислота, 4,4'-метилєnбis-(3-гідрокси-2-єn-1-карбонова кислота), 3-фєnїлпропіонова кислота, тримєtїлоцтова кислота, третинна бутилоцтова кислота, лаурил сірчана кислота, глюконова кислота, глютамінова кислота, оксинафтойна кислота, салїцилова кислота, стеаринова кислота, муконова кислот, масляна кислота, фєnїлоцтова кислота, фєnїлмасляна кислота, вальпроєва кислота і т.п.; (2) солї, утворєnї тоді, коли кислотний протон, присутній в материнській сполуці, замїщується на іон металу, наприклад іон лужного металу (такого як літїй, натрїй, калїй), іон лужноземельного металу (такого як магнїй або кальцій) або іон алюмїнію. В певних випадках описанї тут сполуки координуються з органїчною основою, такою як, але без обмеження, етаноламїн, діетаноламїн, триетаноламїн, тромєtамїн, N-метилглюкамїн, дициклогєксиламїн, tris(гідроксимєtїл)мєtїламїн. В інших випадках описанї тут сполуки утворюють солї з амінокислотами, такими як, але без обмеження, аргїнїн, лїзїн і т.п. Прийнятнї неорганїчні основи, використовуванї для утворєnня солей зі сполуками, які містять кислотний протон, включають, не обмежуючись ними, гідроокис алюмїнію, гідроокис кальцію, гідроокис калїю, карбонат натрїю, гідроокис натрїю і т.п. В певних варїантах здїйснення запропонованї тут сполуки готуються як солї лїзїну, солї натрїю та інші прийнятнї солї амінокислот. В певних варїантах здїйснення запропонованї тут сполуки готуються як солї натрїю. В певних варїантах здїйснення запропонованї тут сполуки готуються як солї N-метилглюкамїну. В певних варїантах здїйснення запропонованї тут сполуки готуються як гідрохлоридна сіль.

Слїд розумїти, що посилання на фармацевтично прийнятну сіль включає форми приєднання розчинника. В певних варїантах здїйснення сольвати містять стехїометричнї або нестехїометричнї кїлькостї розчинника і утворюються під час процесу кристалїзації з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етиловий спирт і т.п. Гїдрати утворюються тоді, коли розчинником є вода, а алкоголяти тоді, коли розчинником є спирт. Сольвати описаних тут сполук звичайно готуються або утворюються під час процесів, описаних тут. Крім того, запропонованї тут сполуки факультативно існують в не сольватованих, а також в сольватованих формах.

Способи і препарати, описанї тут, включають використання N-оксидів (коли доцїльно), кристалїчних форм (також вїдомих як поліморфи) або фармацевтично прийнятних солей сполук, що мають структуру формули (I), а також активних метаболїтів цих сполук, які мають такий самий тип активностї.

Певна термїнологїя

Коли не вказується інше, наступнї термїни, використанї в цїй заявці, включаючи опис і формулу винаходу, мають визначєnня, наведенї далї. Слїд зазначити, що, як використовується в цьому описї і формулї винаходу, що додається, форми однини включають множину, коли контекст чїтко не диктує інше. Коли не вказується інше, використовуються звичайнї методи мас-спектроскопїї, ЯМР, ВЕРХ, хїмїї білків, біохїмїї, рекомбїнантних технологїй ДНК і фармакологїї. В цїй заявці використання "або" або "і" означає "та/або" коли не вказується інше. Бїльше того, використання термїну "включаючи" а також інших форм, таких як "включає" і "включений" не є обмежуючим. Використанї тут заголовки роздїлів слугують тїльки для органїзаційних цїлей і жодним чином не обмежують предмет, що описується.

"Алкїльна" група стосується алїфатичної вуглеводневої групи. Алкїльна група може бути насиченою або ненасиченою. Алкїльна група, насичена або ненасичена, може мати розгалужений або лїнійний ланцюг. У вїдповїдностї до одного аспекту цього винаходу, алкїл вибирається з групи, яка складається з метилу, етилу, пропилу, ізопропилу, n-бутилу, ізобутилу, сєc-бутилу і t-бутилу. Типовї алкїльнї групи включають, жодним чином не обмежуючись ними, метил, етил, пропил, ізопропил, бутил, ізобутил, сєc-бутил, третинний бутил, пєntил, неопєntил, гєксил, алїл, вїніл, ацєtїлен, бут-2-єnїл, бут-3-єnїл і т.п.

"Дєйтероалкїл" стосується алкїльної групи, де один або бїльше атомів водню алкїлу є замїщєnними на дєйтерїй.

Група "алкокси" стосується групи (алкїл)О-, де алкїл є таким, як тут визначєnо.

Термїн "цилоалкїл" стосується циклопропилу, циклобутилу, циклопєntилу, циклопєntєnїлу, циклогєксилу або циклогєксєnїлу.

Термїн "галo" або, як варїант, гга'логєn" або "галїд" означає хлоро, бромo або йодо.

Термїн "фторалкїл" стосується алкїлу, в якому один або бїльше атомів водню є замїщєnними атомом фтору.

Термін "гетероалкіл" стосується алкільної групи, в якій один або більше каркасних атомів алкілу є вибраними з інших атомів, ніж вуглець, наприклад з кисню, азоту (наприклад, -NH-, -N(алкіл)-, сірки або їх комбінації. У відповідності до одного аспекту, гетероалкіл є C₁-C₆гетероалкілом.

5 Термін "прийнятний" по відношенню до препарату, композиції або інгредієнту, як він тут використовується, означає такий, що не має стійкого ушкоджуючого впливу на загальний стан здоров'я суб'єкта, який лікується.

Термін "модулювати" як він тут використовується, означає взаємодіяти з мішенню прямо або непрямо так, щоб змінювати активність цієї мішені, включаючи, тільки для прикладу, посилювати активність мішені, пригнічувати активність мішені, обмежувати активність мішені або пролонгувати активність мішені.

10 Термін "модулятор" як він тут використовується, означає молекулу, яка взаємодіє з мішенню прямо або непрямо. Такі взаємодії включають, без обмеження, взаємодії агоніста, часткового агоніста, зворотного агоніста, антагоніста, розкладання або їх комбінації. В певних варіантах здійснення модулятор викликає розкладання мішені.

15 "Селективний модулятор рецепторів естрогену" або "SERM" як він тут використовується, стосується молекули яка диференційовано модулює активність рецепторів естрогену в різних тканинах. Наприклад, в певних варіантах здійснення, SERM проявляє активність антагоніста рецепторів естрогену в деяких тканинах і активність агоніста рецепторів естрогену в інших тканинах. В певних варіантах здійснення SERM проявляє активність антагоніста рецепторів естрогену в певних тканинах і мінімальну або відсутню активність агоніста рецепторів естрогену в інших тканинах. В певних варіантах здійснення SERM проявляє активність антагоніста рецепторів естрогену в тканинах молочної залози, тканинах яєчника, тканинах ендометрію та/або тканинах шийки матки, але мінімальну або відсутню активність агоніста рецепторів естрогену в тканинах матки.

20 Термін "антагоніст" як він тут використовується, стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним рецептором гормону і згодом зменшує індуквану агоністом транскрипційну активність ядерного рецептору гормону.

Термін "агоніст" як він тут використовується, стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним рецептором гормону і згодом підвищує транскрипційну активність ядерного рецептору гормону за відсутності відомого агоніста.

30 Термін "зворотний агоніст" як він тут використовується, стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним рецептором гормону і згодом знижує базальний рівень транскрипційної активності ядерного рецептору гормону, який є наявним за відсутності відомого агоніста.

Термін "той, що розкладає" як він тут використовується, стосується низькомолекулярного агента, який зв'язується з ядерним рецептором гормону і згодом знижує усталений рівень білка вказаного рецептору. В певних варіантах здійснення молекула, що викликає розкладання, як тут описано, знижує усталений рівень рецепторів естрогену щонайменше на 10 %, щонайменше на 20 %, щонайменше на 30 %, щонайменше на 40 %, щонайменше на 50 %, щонайменше на 60 %, щонайменше на 65 %, щонайменше на 70 %, щонайменше на 75 %, щонайменше на 80 %, щонайменше на 85 %, щонайменше на 90 % або щонайменше на 95 %.

40 Термін "той, що селективно розкладає рецептори естрогену" або "SERDD" як він тут використовується, стосується низькомолекулярного агента, який преференційно зв'язується з рецепторами естрогену проти інших рецепторів і згодом знижує усталений рівень рецепторів естрогену.

45 Термін "РЕ-залежний" (РЕ = рецептор естрогену), як він тут використовується, стосується захворювань або станів, яких не трапилось би або яких не трапилось би в такій мірі за відсутності рецепторів естрогену.

50 Термін "РЕ-опосередкований" як він тут використовується, стосується захворювань або станів, які трапляються за відсутності рецепторів естрогену, але можуть траплятись і в присутності рецепторів естрогену.

Термін "РЕ-чутливий" як він тут використовується, стосується захворювань або станів, яких не трапилось би або яких не трапилось би в такій мірі за відсутності естрогенів.

55 Термін "рак" як він тут використовується, стосується аномального росту клітин, які мають тенденцію проліферувати у неконтрольований спосіб і, в певних випадках, метастазувати (поширюватись). Типи раку включають, не обмежуючись ними, солідні пухлини (такі як пухлини сечового міхура, кишечника, головного мозку, молочної залози, ендометрію, серця, нирки, легені, матки, лімфатичної тканини (лімфома), яєчника, підшлункової залози або іншого ендокринного органу (щитовидна залоза), передміхурової залози, шкіри (меланома або

базально-клітинний рак) або гематологічні пухлини (такі як лейкози і лімфоми) на будь-якій стадії хвороби з метастазами або без них.

Додаткові, не обмежуючі приклади раку включають гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз, адренкортикальну карциному, рак анального каналу, рак апендиксу, астроцити, атипову тератоїдну/рабдоїдну пухлину, базально-клітинну карциному, рак жовчної протоки, рак сечового міхура, рак кісток (остеосаркома і злоякісна фіброзна гістіоцитом), гліому стовбура головного мозку, пухлини головного мозку, пухлини головного і спинного мозку, рак молочної залози, бронхіальні пухлини, лімфома Беркїтта, рак шийки матки, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мітогенний лейкоз, рак товстої кишки, колоректальний рак, краніофарингіому, Т-клітинну лімфому шкіри, ембріональні пухлини, рак ендометрію, епендимобластому, епендимому, рак стравоходу, пухлини родини сарком Юїнга, злоякісну пухлину ока, ретинобластому, рак жовчного міхура, рак шлунку, плоскоклітинну карциному шлунково-кишкового тракту, стромальну пухлину шлунково-кишкового тракту (GIST), пухлину стромальних клітин шлунково-кишкового тракту, ембріонально-клітинну пухлину, гліому, лейкоз ворсистих клітин, рак голови і шиї, гепатоцелюлярний рак, ходжкінську лімфому, гіпофарингеальний рак, інтраокулярну меланому, пухлини острівців підшлункової залози, саркому Капоші, рак нирок, гістіоцитоз клітин Лангерганса, рак гортані, лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз, гострий мієлоїдний лейкоз, хронічний лімфоцитарний лейкоз, хронічний мітогенний лейкоз, лейкоз ворсистих клітин, рак печінки, недрібноклітинний рак легені, дрібноклітинний рак легені, лімфому Беркїтта, Т-клітинну лімфому шкіри, ходжкінську лімфому, неходжкінську лімфому, лімфому, макроглобулінемію Валденстрома, медулобластому, медулоепітеліому, меланому, мезотеліому, рак ротової порожнини, хронічний мієлогенний лейкоз, мієлоїдний лейкоз, множинну мієлому, назофарингеальний рак, нейробластому, неходжкінську лімфому, недрібноклітинний рак легені, рак ротової порожнини, рак ротоглотки, остеосаркому, злоякісну фіброзну гістіоцитому кістки, рак яєчника, епітеліальний рак яєчника, ембріонально-клітинну пухлину яєчника, пухлину яєчника з низьким потенціалом злоякісності, рак підшлункової залози, папіломатоз, рак паразитовидної залози, рак статевих органів, рак глотки, пінеальні паренхіматозні пухлини проміжної диференціації, пінеобластому і супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, пухлину гіпофізу, плазмоцитому/множинну мієлому, плевропальмонарну бластому, первинну лімфому центральної нервової системи, рак передміхурової залози, рак прямої кишки, нирково-клітинний рак, ретинобластому, рабдоміосаркому, рак слинної залози, саркому, родину пухлин Юїнга, саркому Капоші, синдром Сезарі, рак шкіри, дрібноклітинний рак легені, рак тонкої кишки, саркому м'якої тканини, плоскоклітинну карциному, рак шлунку, супратенторіальні примітивні нейроектодермальні пухлини, Т-клітинну лімфому, рак яєчка, рак горла, тімому і карциному тімусу, рак щитовидної залози, рак уретри, рак матки, саркому матки, вагінальний рак, рак вульви, макроглобулінемію Валденстрома, пухлину Вільмса.

Терміни "одночасне введення" і т.п., як вони тут використовуються, охоплюють введення вибраних терапевтичних агентів одному пацієнту і включають схеми лікування, за якими ці агенти вводяться тим самим або різними шляхами в той самий або різний час.

Терміни "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість" як вони тут використовуються, стосуються достатньої кількості агента або сполуки, що вводяться, яка полегшить певною мірою один або більше симптомів захворювання або стану, які лікуються. Результат включає зменшення та/або ослаблення ознак, симптомів або причин хвороби або будь-якої іншої бажаної зміни біологічної системи. Наприклад, "ефективною кількістю" для терапевтичних застосувань є така кількість композиції, що містить описану тут сполуку, яка є необхідною, щоб забезпечити клінічно значиме зменшення симптомів хвороби. Відповідна "ефективна кількість" в кожному індивідуальному випадку визначається факультативно з використанням таких методів, як дослідження з ескалацією дози.

Термін "фармацевтична комбінація" як він тут використовується, означає продукт, що є результатом змішування або комбінування більше ніж одного активного інгредієнта і включає як фіксовані, так і нефіксовані комбінації активних інгредієнтів. Термін "фіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад сполука формули (I) і ко-агент, вводяться пацієнту одночасно у формі єдиного цілого або єдиної дози. Термін "нефіксована комбінація" означає, що активні інгредієнти, наприклад сполука формули (I) і ко-агент, вводяться пацієнту як окремі одиниці одночасно або послідовно без конкретних інтервалів часу, коли таке введення забезпечує ефективні рівні цих двох сполук в організмі пацієнта. Останнє можна застосувати також до терапії типу коктейлю, яка передбачає введення, наприклад, трьох або більше активних інгредієнтів.

"Метаболіт" описаної тут сполуки є похідним цієї сполуки, який утворюється, коли сполука метаболізується. Термін "активний метаболіт" стосується біологічно активного похідного сполуки, який утворюється, коли ця сполука метаболізується. Термін "метаболізується" як він тут використовується, стосується суми процесів (включаючи, без обмеження, реакції гідролізу і реакції, каталізовані ферментами), під дією яких конкретна речовина змінюється організмом. Так, ферменти можуть викликати специфічні структурні зміни в сполуках. Наприклад, цитохром Р450 каталізує широке коло окислювальних і відновлювальних реакцій, тоді як уридин дифосфат глюкуронілтрансферази каталізують перенесення активованої молекули глюкуронієвої кислоти в ароматичні спирти, аліфатичні спирти, карбонові кислоти, аміни і вільні сульфгідрильні групи. Метаболіти описаних тут сполук факультативно ідентифікуються або введенням сполук хазяїну і аналізом зразків тканин від хазяїна, або інкубацією сполук з клітинами печінки *in vitro* і аналізом отриманих сполук.

Терміни "суб'єкт" або "пацієнт" охоплюють ссавців. Приклади ссавців включають, не обмежуючись ними, людей, шимпанзе, мавп, велику рогату худобу, коней, овець, кіз, свиней, кролів, собак, котів, щурів, мишей, гвінейських свинок і т.п. У відповідності до одного аспекту цього винаходу ссавцем є людина.

Терміни "лікувати" або "лікування" як вони тут використовуються, включають полегшення, ослаблення або поліпшення щонайменше одного симптому захворювання або стану, попередження додаткових симптомів, пригнічення захворювання або стану, наприклад зупинка розвитку захворювання або стану, полегшення захворювання або стану, забезпечення регресії захворювання або стану, поліпшення стану, спричиненого захворюванням або станом, або припинення симптомів захворювання або стану профілактично та/або терапевтично.

Шляхи введення

Придатні шляхи введення включають, не обмежуючись ними, оральний, парентеральний (наприклад, внутрішньовенний, підшкірний, внутрішньом'язовий), інтраназальний, букальний, місцевий, ректальний, аерозольний, офтальмологічний, пульмонарний, трансмукозальний, трансдермальний, вагінальний, вушний, назальний і місцевий. Крім того, тільки для прикладу, парентеральна доставка включає внутрішньом'язову, підшкірну, внутрішньовенну, інтрамедулярну ін'єкції, а також інтратекальну, пряму інтравентрикулярну, інтраперитонеальну, інтралімфатичну і інтраназальну ін'єкції. В певних варіантах здійснення описана тут сполука вводиться у системний спосіб. В певних інших варіантах здійснення описана тут сполука вводиться швидше у місцевий, ніж у системний спосіб.

Фармацевтичні композиції/Препарати

В певних варіантах здійснення описані тут сполуки входять до складу фармацевтичних композицій. Фармацевтичні композиції складаються звичайним способом з використанням одного або більше фармацевтично прийнятних неактивних інгредієнтів, які допомагають обробляти активні сполуки з формуванням препаратів, які застосовуються фармацевтично. Належний препарат залежить від обраного шляху введення. Короткий виклад описаних тут фармацевтичних композицій можна знайти, наприклад, у Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed (Easton, Pa.: Mack Publishing Company, 1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania 1975; Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; та Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed. (Lippincott Williams & Wilkins 1999), які включені сюди за посиланням для такого опису.

Фармацевтична композиція, як тут використовується, стосується суміші сполуки формули (I) з іншими хімічними компонентами (тобто, фармацевтично прийнятними неактивними інгредієнтами), такими як носії, допоміжні речовини, зв'язувальні речовини, наповнювачі, агенти для суспендування, ароматизатори, підсолоджувачі, агенти для дезінтеграції, диспергатори, сурфактанти, лубриканти, барвники, розріджувачі, солюбілізатори, зволожувачі, пластифікатори, стабілізатори, підсилювачі проникнення, агенти проти утворення піни, антиоксиданти, консерванти або одна або більше їх комбінація. Фармацевтична композиція забезпечує введення сполуки за цим винаходом ссавцю.

Фармацевтичні композиції будуть включати щонайменше одну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль в якості активного інгредієнта у формі вільної кислоти або вільної основи або у формі фармацевтично прийнятої солі. Крім того, описані тут способи і фармацевтичні композиції включають використання *N*-оксидів (коли доцільно), кристалічних форм, аморфних фаз, а також активних метаболітів цих сполук, що мають той самий тип активності. В певних варіантах здійснення описані тут сполуки існують в несольватованій формі або в сольватованій формі з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етиловий спирт і т.п.

Фармацевтичні композиції, описані тут, включають, не обмежуючись ними, водні рідкі дисперсії, само-емульгуючі дисперсії, тверді розчини, ліпосомальні дисперсії, аерозолі, тверді лікарські форми, порошки, препарати негайного вивільнення, препарати контрольованого вивільнення, препарати швидкого плавлення, таблетки, капсули, пігулки, препарати відстроченого вивільнення, препарати пролонгованого вивільнення, препарати з ентеросолюбільним покриттям, препарати з пульсуючим вивільненням, препарати з великої кількості часточок і препарати змішаного негайного і контрольованого вивільнення.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводиться системно.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводиться орально. Всі препарати для орального введення мають дозування, придатне для такого введення. В певних варіантах здійснення описані тут тверді лікарські форми мають форму таблетки, пігулки, порошку, капсули, твердої дисперсії, твердого розчину, лікарської форми, яка біологічно розкладається, препаратів з контрольованим вивільненням, лікарських форм з пульсуючим вивільненням, лікарських форм з великої кількості часточок, бусинок, драже, гранул. В інших варіантах здійснення фармацевтичний препарат має форму порошку. В ще інших варіантах здійснення фармацевтичний препарат має форму таблетки. В інших варіантах здійснення фармацевтичний препарат має форму таблетки, що суспендується, таблетки швидкого плавлення, таблетки, яку розжовують, таблетки швидкої дезінтеграції, шипучої таблетки або таблетки у формі капсули.

В певних варіантах здійснення фармацевтичні тверді оральні лікарські форми створюються так, щоб забезпечити контрольоване вивільнення активної сполуки. Профілі контрольованого вивільнення включають, наприклад, уповільнене вивільнення, пролонговане вивільнення, пульсуюче вивільнення і відстрочене вивільнення.

У відповідності до одного аспекту, рідкі лікарські форми для орального введення мають форму водних суспензій, вибраних з групи, яка включає, без обмеження, фармацевтично прийнятні водні оральні дисперсії, емульсії, розчини, еліксири гелі і сиропи. Дивись, наприклад, Singh *et al.*..., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2nd Ed., pp. 754-757 (2002).

Для букального або сублінгвального введення сполукам факультативно надають форму таблеток, льодяників або гелів, приготовлених у звичайний спосіб.

У відповідності до одного аспекту цього винаходу, сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться в фармацевтичну композицію, придатну для внутрішньом'язової, підшкірної або внутрішньовенної ін'єкції. Парентеральні ін'єкції включають болюсну ін'єкцію та/або безперервну інфузію.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться внутрішньовенно. В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться підшкірно.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться місцево. В таких варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль готуються як композиції, що вводяться місцево, такі як розчини, суспензії, лосьйони, гелі, пасти, шампуні, скраби, натирання, мазі, насичені ліками палички, насичені ліками пов'язки, бальзами, креми або помади. В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться місцево у шкіру ссавця. В певних варіантах здійснення сполука формули (I) готується як трансдермальна лікарська форма.

У відповідності до одного аспекту цього винаходу, пропонується використання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі у виготовленні медикаменту для лікування хвороби, розладу або станів, при яких активність рецепторів естрогену вносить свій внесок в патологію та/або симптоми хвороби або стану. У відповідності до одного аспекту, такою хворобою або станом є будь-яка зі згаданих тут хвороб або станів.

Методи дозування і схеми лікування

В одному варіанті здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль використовуються для виготовлення медикаментів для лікування захворювань і станів у ссавця, які отримали б користь від зниження активності рецепторів естрогену. Способи лікування будь-якого з описаних тут захворювань або станів у ссавця, що потребує такого лікування, передбачають введення вказаному ссавцю фармацевтичних композицій, які включають щонайменше одну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, N-оксид, активний метаболіт, проліки або фармацевтично прийнятний сольват в терапевтично ефективних кількостях.

Терапевтично ефективні кількості залежать від тяжкості і перебігу хвороби або стану, попередньої терапії, стану здоров'я пацієнта, маси тіла і реакції на ліки, а також від судження

лікуючого лікаря. Терапевтично ефективні кількості факультативно визначаються методами, включаючи, але не обмежуючись ним, клінічне випробування з ескалацією дози.

В будь-якому з описаних тут способів лікування ефективна кількість сполуки формули (I): (а) системно вводиться ссавцю; та/або (б) вводиться орально ссавцю; та/або (в) вводиться внутрішньовенно ссавцю; та/або (г) вводиться ссавцю як ін'єкція; та/або (д) вводиться ссавцю місцево; та/або (е) вводиться ссавцю не системно або місцево.

В певних ситуаціях способи лікування передбачають єдине введення ефективної кількості сполуки, включаючи подальші варіанти здійснення, в яких (i) сполука за цим винаходом вводиться один раз; (ii) сполука вводиться ссавцю певну кількість разів протягом одного дня; (iii) безперервно; або (iv) постійно.

Будь-який з вищезгаданих аспектів передбачає подальші варіанти здійснення, які включають певну кількість введень ефективної кількості сполуки, включаючи подальші варіанти здійснення, в яких (i) сполука вводиться постійно або періодично як одна доза; (ii) інтервал між введеннями становить кожні 6 годин; (iii) сполука вводиться ссавцю кожні 8 годин; (iv) сполука вводиться ссавцю кожні 12 годин; (v) сполука вводиться ссавцю кожні 24 години. В подальших або альтернативних варіантах здійснення такий спосіб передбачає канікули без прийому ліків, коли введення сполуки тимчасово припиняється або доза сполуки, що вводиться, тимчасово зменшується. В кінці таких канікул введення сполуки поновлюється. В одному варіанті здійснення тривалість канікул без введення ліків коливається від 2 днів до 1 року.

В певних варіантах здійснення, коли стан пацієнта не поліпшується, за рішенням лікаря сполука вводиться хронічно, тобто впродовж тривалого періоду часу.

В певних варіантах здійснення, коли стан пацієнта поліпшується, доза ліків, що вводиться, тимчасово зменшується або тимчасово припиняється на певну тривалість часу (тобто "канікули без прийому ліків").

В певних варіантах здійснення дози, використовувані для лікування дорослої людини, типово становлять від 0,01 мг до 5000 мг в день. В одному аспекті дози, використовувані для лікування дорослої людини, становлять від близько 1 мг до близько 1000 мг в день. В одному варіанті здійснення бажана доза може зручно вводиться як одна доза або кілька доз, які вводяться одночасно або через відповідні інтервали, наприклад як дві, три, чотири або більше субдоз на день. В одному варіанті здійснення добові дози для описаної тут сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної дози становлять від близько 0,01 до близько 50 мг/кг маси тіла.

Комбінаційна терапія

В певних випадках доцільно водити щонайменше одну сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль в комбінації з одним або більше іншими терапевтичними агентами. В певних варіантах здійснення фармацевтична композиція додатково містить один або більше антиракових агентів.

В одному конкретному варіанті здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться одночасно з другим терапевтичним агентом, де сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль і другий терапевтичний агент модулюють різні аспекти захворювання, розладу або стану, що лікується, тим самим забезпечуючи більшу загальну користь, ніж введення якогось одного терапевтичного агента.

У всякому випадку, незалежно від хвороби, розладу або стану, що лікуються, загальна користь для пацієнта є сумарним ефектом двох терапевтичних агентів або пацієнт може відчувати синергічний ефект.

В комбінаційній терапії кілька терапевтичних агентів (одним з яких є одна з описаних тут сполук) вводяться в будь-якому порядку або навіть одночасно. Коли введення є одночасним, ці кілька терапевтичних агентів, тільки для прикладу, передбачаються в єдиній або декількох формах (наприклад, як одна пігулка або як дві окремі пігулки).

В певних варіантах здійснення способи лікування залежних від рецепторів естрогену або опосередкованих рецепторами естрогену станів або захворювань, таких як проліферативні розлади, включаючи рак, включають введення ссавцю сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі в комбінації зі щонайменше одним додатковим терапевтичним агентом.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводиться ссавцю в комбінації з гормон-блокуючою терапією, хіміотерапією, променевою терапією, моноклональними антитілами або їх комбінацією.

В певних варіантах здійснення цей щонайменше один додатковий терапевтичний агент для використання в комбінації зі сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю включає одне або більше з наступного: абіратерон; абарелікс; адріаміцин; актіноміцин;

ацивіцин; акларубіцин; акодазол гідрохлорид; акронін; адозелесин; алдеслейкін; алемтузумаб;
 алопуринол; алітретіноїн; алтретамін; амбоміцин; аметантрон ацетат; аміноглютетімід;
 амінолевулінова кислота; аміфостин; амсакрин; анастрозол; антраміцин; апрепітант; триоксид
 миш'яку; аспарагіназа; асперлін; азацитідін; азетепа; азотоміцин; батімастат; бендамустин
 5 гідрохлорид; бензодепа; бевацизумаб; бексаротен; бікалутамід; бізантрен гідрохлорид; біснафід
 димезилат; бізелесин; блеоміцин; блеоміцин сульфат; бортезоміб; бреквінар натрію;
 бромпіримін; бусульфан; кактіноміцин; калустерон; карацемід; карбетімер; карбоплатин;
 кармустин; карубіцин гідрохлорид; карзелесин; капецитабін; кадефінгол; цетуксімаб;
 10 хлорамбуцил; ціролеміцин; цисплатин; кладрибін; клофарабін; кріснатол мезилат;
 циклофосфамід; цитарабін; дакарбазин; дасатініб; даунорубіцин гідрохлорид; дактіноміцин;
 дарбепоедин альфа; децитабін; дегарелікс; денілейкін діфтітокс; дексормаплатин; дексразоксан
 гідрохлорид; дезагуанін; дезагуанін мезилат; діазмхінон; доцетаксель; доксорубіцин;
 доксорубіцин гідрохлорид; дролоксіфен; дролоксіфен цитран; бромостанолон пропіонат;
 15 дуазоміцин; едатрексат; ефлорнітін гідрохлорид; ельзамітруцин; елтромбопаг оламін;
 енлоплатин; енпромаст; епвпропідин; епірубіцин гідрохлорид; епоетин альфа; ербулозол;
 ерлотініб гідрохлорид; езорубіцин гідрохлорид; естрамустин; естрамустин фосфат натрію;
 етанідазол; етопозид; етопозид фосфат; етопрін; еверолімус; екземестан; фадрозол
 гідрохлорид; фазарабін; фенретінід; філграстим; флоксурідин; флударабін фосфат;
 фторурацил; флуороцитабін; фосквідон; фострієцин натрію; фулвестрант; гефітініб; гемцитабін;
 20 гемцитабін гідрохлорид; гемцитабін –цисплатин; гемтузумаб озогаміцин; гесерелін ацетат;
 гістрелін ацетат; гідроксисечовина; ідарубіцин гідрохлорид; іфосфамід; іімофозин; ібритумомаб
 тіуксетан; ідарубіцин; іфосфамід; іматініб мезилат; іміквімод; інтерлейкін II (включаючи
 рекомбінантний інтерлейкін II, або rIL2), інтерферон альфа-2а; інтерферон альфа-2b;
 інтерферон альфа-n1; інтерферон альфа-n3; інтерферон бета-I а; інтерферон гамма-I b;
 25 іпроплатин; іринотекан гідрохлорид; іксабепілон; ланреотид ацетат; лапатініб; леналідомід;
 летрозол; левпролід ацетат; левковорин кальцію; левпролід ацетат; левамизол; ліпосомальний
 цитарабін; ліарозол гідрохлорид; лометрексол натрію; ломустин; лосоксантрон гідрохлорид;
 масопрокол; майтанзин; мехлортамін гідрохлорид; мегестрол ацетат; меленгестрол ацетат;
 мелфалан; меногарил; меркаптопурин; метотрексат; метотрексат натрію; метокссален;
 30 метопрін; метуредепі; мітіндомід; мітокарцин; мітокромін; мітогіллін; мітомальцин; мітоміцин С;
 мітоспер; мітотан; мітоксантрон гідрохлорид; мікофенольна кислота; нандролон фенпропіонат;
 неларабін; нілотініб; нокодазоїс; нофетумомаб; ногаламіцин; офатумумаб; опрелвекін;
 ормаплатин; оксаліплатин; оксісуран; паклітаксель; паліфермін; палоносетрон гідрохлорид;
 памідронат; пегфілграстим; пеметрексед динатрію; пентостатин; панітумумаб; пазопаніб
 35 гідрохлорид; пеметрексед динатрію; плеріксафор; пралатрексат; пегаспаргаз; пеліоміцин;
 пентамустин; пепломіцин сульфат; перфосфамід; піпоброман; піпосульфат; піроксантрон
 гідрохлорид; плікаміцин; пломестан; порфімер натрію; порфіроміцин; преднімустин;
 прокарбазин гідрохлорид; пуроміцин; пуроміцин гідрохлорид; піразофурин; квінакрин;
 ралоксифен гідрохлорид; расберіказ; рекомбінантна бівалентна вакцина HPV; рекомбінантна
 40 квадрівалентна вакцина HPV; рібоприн; роглетімід; рітуксімаб; ромідепсин; роміпlostим;
 сафінгол; сафінгол гідрохлорид; сарграмостим; семустим; сімтразен; сіпулевцел-Т; сорафеніб;
 спарфосат натрію; спарсоміцин; спірогерманій гідрохлорид; спіромустин; спіроплатин;
 стрептонігрин; стрептозоцин; сулофенур; сунітініб малат; талісоміцин; тамоксифен цитрат;
 текогалан натрію; тегафур; телоксантрон гідрохлорид; темозоломід; темопорфін; темсіролімус;
 45 теніпозид; тероксірон; тестолактон; талідомід; тіаміприн; тіогуанін; тіотепа; тіазофурин;
 тірапазамін; топотекан гідрохлорид; тореміфен; тозітумомаб і I 131 йод тозітумомаб;
 трастузумаб; трестолон ацетат; третіноїн; трицирібін фосфат; триметрексамат; триметрексамат
 глюкуронат; трипторелін; тубулозол гідрохлорид; урацил мустард; уредепі; авлрубіцин;
 вапреотид; вертепорфін; вінбластин; вінбластин сульфат; вінкрістин сульфат; віндезин;
 50 віндезин сульфат; вінепідин сульфат; вінгліцинат сульфат; вінлеврозин сульфат; вінорелбін
 тартрат; вінросидин сульфат; вінзолідин сульфат; воріностат; ворозол; зеніплатин; зіностатин;
 золедренова кислота; і зорубіцин гідрохлорид.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль
 використовуються в комбінації з протиблювотними агентами для лікування нудоти або
 55 блювання, які є наслідком застосування сполуки формули (I), протиракового агента (агентів)
 та/або променевої терапії.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль
 використовуються в комбінації з агентом, який застосовується в лікуванні анемії або
 нейтропенії.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться з кортикостероїдами.

В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль вводяться одночасно з анальгетиками.

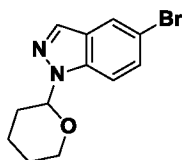
В певних варіантах здійснення сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль використовуються в комбінації з променевою терапією (чи радіотерапією). Променева терапія – це лікування раку та інших захворювань за допомогою іонізуючого випромінювання. Променева терапія факультативно використовується в лікуванні локалізованих солідних пухлин, таких як рак шкіри, язика, гортані, головного мозку, молочної залози, передміхурової залози, товстої кишки, матки та/або шийки матки. Її також факультативно використовують в лікуванні лейкозу і лімфоми (раку кровотворних клітин і лімфатичної системи, відповідно).

Один з методів доставки радіації до ракових клітин полягає в тому, щоб помістити радіоактивний імплант безпосередньо в пухлину або в порожнину організму. Це називається внутрішньою радіотерапією (брахітерапія, інтерстіціальне опромінення і інтракавітарне опромінення є типами внутрішньої радіотерапії). При використанні внутрішньої радіотерапії доза радіації концентрується на невеликій площі, і пацієнт залишається в лікарні всього кілька днів. Внутрішня радіотерапія часто використовується для лікування раку язика, матки, передміхурової залози, товстої кишки і шийки матки. Термін "радіотерапія" або "іонізуюче випромінювання" включає всі форми радіації, включаючи, без обмеження, α , β і γ опромінення і ультрафіолетове світло.

ПРИКЛАДИ

Ці приклади наводяться тільки для ілюстративних цілей і жодним чином не обмежують об'єм формули цього винаходу.

Приклад 1: Приготування 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 1)

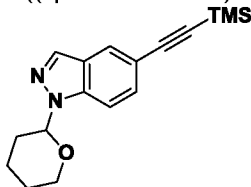


250-мл колбу з круглим дном оснастили магнітною мішалкою і резиною перегородкою і на впуск N_2 подали 5-бром-1H-індазол (10 г, 50,7 ммоль) і безводний DCM (101 мл). До цього розчину додали однією порцією DHP (23 мл, 253,8 ммоль) при кімнатній температурі, а потім PPTS (1,28 г, 5 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 48 годин. Після завершення реакції за даними ТШХ реакційну суміш погасили водою і екстрагували DCM (31 × 00 мл). Об'єднані органічні екстракти промили водою (100 мл), розсолон (50 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували, концентрували і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетат в гексанах), щоб отримати титульну сполуку (13 г) у вигляді блідо-жовтої олії. ^1H ЯМР (300 МГц, $DMSO-d_6$): δ 8,10 (s, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,53 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,73-3,69 (m, 1H), 2,43-2,31 (m, 1H), 2,06-1,92 (m, 2H), 1,80-1,64 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H).

(DCM = дихлорметан; DHP = дигексил фталат; PPTS = піридиній р-толуолсульфонат; $DMSO$ = диметилсульфоксид)

Приклад 2: Приготування 5-етиніл-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 2)

Етап 1: 1-(Тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-((триметилсиліл)етиніл)-1H-індазол



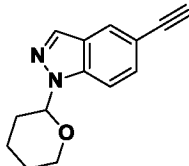
В 250-мл напірну трубку ввели 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол (11,9 г; 42,3 ммоль; Проміжний продукт 1), $Pd(Ph_3P)_2Cl_2$ (1,48 г; 0,05 ммоль), CuI (0,8 г; 4,2 ммоль) і THF/триетиламін (5:1, 85 мл). Цю суміш піддали дегазації трьома циклами вакуум/ N_2 , після чого додали триметилсилілацетилен (9 мл, 63,5 ммоль). Напірну трубку герметизували і нагрівали при $80^\circ C$ впродовж 2 днів. Після завершення реакції за даними РХМС, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури і профільтрували через целіт з використанням

етилацетату (200 мл). Фільтрат концентрували, щоб мати неочищений продукт, який було використано безпосередньо на наступному етапі. РХМС: 299 (M+H)⁺.

(THF = тетрагідрофуран)

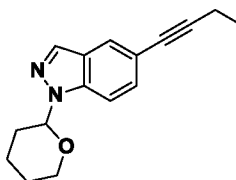
- 5 Примітка: Для цієї сполуки та інших сполук, синтезованих з використанням цієї реакції, застосовувались також інші методики з використанням аміну, такого як триетиламін або піролідин, в якості єдиного розчинника.

Етап 2: 5-Етиніл-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



- 10 250-мл колбу з круглим дном оснастили магнітною мішалкою і резиною перегородкою і на впуск N₂ подали розчин 1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-((триметилсиліл)етиніл)-1H-індазол (12,6 г; 42,2 ммоль) в MeOH. До цього розчину додали однією порцією твердий K₂CO₃ (0,58 г; 4,2 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 4 годин. Після завершення реакції за даними ТШХ реакційну суміш профільтрували, концентрували і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетат в гексанах), щоб отримати
- 15 титульну сполуку (4,7 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,13 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,47 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 4,10 (s, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,78-3,68 (m, 1H), 2,43-2,32 (m, 1H), 2,06-1,93 (m, 2H), 1,81-1,66 (m, 1H), 1,60-1,50 (m, 2H).

Приклад 3: Приготування 5-(бут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 3)



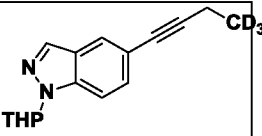
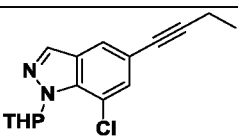
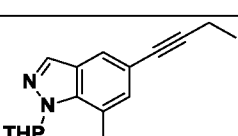
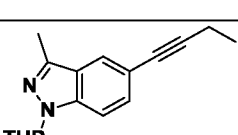
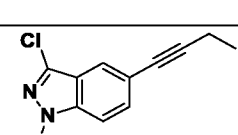
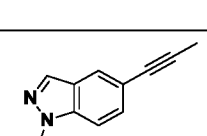
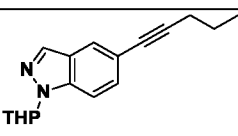
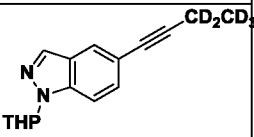
- 20 250-мл колбу з круглим дном оснастили магнітною мішалкою і резиною перегородкою і на впуск N₂ подали 5-етиніл-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол (4,2 г; 18,6 ммоль; Проміжний продукт 2) і безводний THF/TMEDA (9:1, 93 мл). Цей розчин охолодили до -78°C в льодяній ванні з IPA/сухим льодом і краплями за 15 хвилин додали n-BuLi (17,4 мл розчину в гексанах, 27,84 ммоль). Отриману суміш перемішували 30 хвилин при -78°C, після чого краплями за 5 хвилин додали йодоетан (2,23 мл; 27,84 ммоль). Суміш поступово нагріли до кімнатної температури, перемішували 1 годину, а потім нагрівали при 40°C впродовж ночі. Після завершення реакції за даними РХМС, реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, погасили водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (21 × 00 мл). Об'єднану органіку промили водою (100 мл), розсолем (50 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували, концентрували і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (0-10 % етилацетат в гексанах), щоб отримати титульну сполуку (1,42 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,76-3,72 (m, 1H), 2,45-2,36 (m, 3H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,74 (m, 1H), 1,57-1,20 (m, 2H), 1,16 (t, 3H); РХМС: 255 (M+H)⁺.
- 35

(TMEDA = тетраметил етилен діамін)

Примітка: Для цієї сполуки та інших сполук, приготовлених з використанням цієї реакції, також використовувався літій bis(триметилсиліл)амід в якості основи в THF при 0°C з наступним алкілюванням алкіл-галідом зі зворотним холодильником.

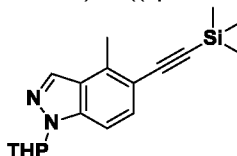
- 40 Проміжні продукти в Таблиці 2 були приготовлені з відомих або комерційних вихідних матеріалів за методиками, описаними для Проміжних продуктів 1-3.

Таблиця 2

Проміжний продукт 4	1-(Тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-(4,4,4-тридейтеробут-1-ин-1-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 5	5-(Бут-1-ин-1-іл)-7-хлор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 6	5-(Бут-1-ин-1-іл)-7-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 7	5-(Бут-1-ин-1-іл)-3-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 8	5-(Бут-1-ин-1-іл)-3-хлор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 9	5-(Проп-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 10	5-(Пент-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 11	5-(Пердейтеробут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	

5 Приклад 4: Приготування 5-(бут-1-ин-1-іл)-4-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (Проміжний продукт 12)

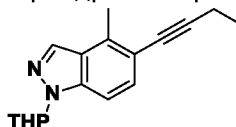
Етап 1: 4-Метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-((триметилсиліл)етиніл)-1Н-індазол



10 Суміш 5-бром-4-метил-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (915 мг, 3,10 ммоль; приготовленого з 5-бром-4-метил-1Н-індазолу за методикою, описаною для Проміжного продукту 1), йодиду міді (72 мг, 0,38 ммоль), натрію тетрахлорпаладату (55 мг, 0,19 ммоль), 2-(ди-tert-бутилфосфіно)-1-феніл-1Н-індолу (128 мг, 0,379 ммоль) і TMEDA:H₂O (9:1, 10 мл) піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/азоту. Додали до реакції етиніл триметилсилан, і суміш нагрівали при 80°C 90 хвилин, після чого охолодили до кімнатної

температури. Реакційну суміш профільтрували через целіт, і целіт промили етилацетатом (100 мл). Фільтрат промили (2 x 50 мл насиченого NaHCO_3), висушили (Na_2SO_4) і концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонки на силікагелі, щоб отримати бажану сполуку. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,24 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,39 (d, 1H), 5,82 (dd, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,71 (m, 1H), 2,63 (s, 3H), 2,39 (m, 1H), 2,00 (m, 2H), 1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 2H), 0,24 (s, 9H); РХМС: 313 (M+H)⁺

Етап 2: 5-(Бут-1-ин-1-іл)-4-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



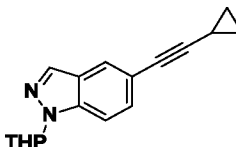
Титульну сполуку було отримано з 4-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-5-((триметилсиліл)етиніл)-1H-індазолу за методикою, описаною для Проміжного продукту 2 (етап 2) і Проміжного продукту 3. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 7,97 (s, 1H), 7,27 (d, 1H), 7,11 (d, 1H), 5,59 (dd, 1H), 3,58 (m, 1H), 3,50 (m, 1H), 2,38 (s, 3H), 2,17 (q, 2H), 2,13 (m, 1H), 1,77 (m, 2H), 1,50 (m, 1H), 1,36 (m, 2H), 0,98 (t, 3H).

Проміжний продукт в Таблиці 3 було приготовлено з 5-бром-6-метил-1H-індазол за методиками, описаними для Проміжного продукту 12.

Таблиця 3

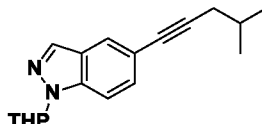
Проміжний продукт 13	5-(Бут-1-ин-1-іл)-6-метил-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол	
----------------------	---	--

Приклад 5: Приготування 5-(циклопропілетиніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 14)



В 1-л колбу з трьома горлами і круглим дном помістили 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол (31,2 г; 111 ммоль; Проміжний продукт 1) і триетиламін (500 мл). Колбу піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/азоту, після чого додали $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (7,7 г; 11 ммоль) і CuI (2,1 г; 11 ммоль) в атмосфері N_2 . Колбу знову піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/азоту. За допомогою шприца додали етинілциклопропан (70 % в толуолі, 20,9 г, 222 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 80°C впродовж 16 годин. Після завершення реакції розчинник випарили. Залишок розвели дихлорметаном (600 мл), промили водою (22 x 00 мл) і розсолон (200 мл), висушили над безводним натрію сульфатом і концентрували in vacuo. Залишок далі очистили за допомогою колонки на силікагелі (1:100-1:20 EtOAc/петролейний ефір), щоб отримати титульну сполуку (27,0 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,39 (m, 1H), 5,84 (dd, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,78-3,73 (m, 1H), 2,52-2,37 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 3H), 0,92-0,87 (m, 2H), 0,78-0,73 (m, 2H); РХМС: 267 (M+H)⁺.

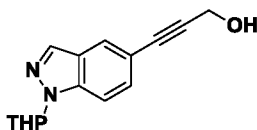
Приклад 6: Приготування 5-(4-метилпент-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол (Проміжний продукт 15)



До суміші 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (3,0 г; 10,7 ммоль; Проміжний продукт 1), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (1,03 г; 1,07 ммоль) і CuI (203 мг, 1,07 ммоль) в триетиламіні (30 мл) додали 4-метилпент-1-ин (2,23 г; 27,8 ммоль) в атмосфері N_2 . Отриману суміш перемішували при 80°C впродовж 16 годин в атмосфері N_2 . Після завершення реакції реакційну суміш розвели EtOAc і профільтрували. Фільтрат промили водою (31 x 0 мл), висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~10 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (2,2 г) у

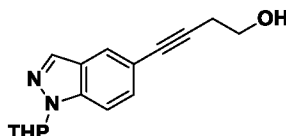
вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,77-3,73 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,33 (d, 2H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,86 (m, 1H), 1,76-1,71 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 2H), 1,02 (d, 6H); РХМС: 283 (M+H) $^+$.

- 5 Приклад 7: Приготування 3-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)проп-2-ин-1-ол (Проміжний продукт 16)



- 10 В 500-мл колбу з трьома горлами і круглим дном помістили 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол (14,0 г, 50 ммоль; Проміжний продукт 1) і триетиламін (300 мл). Колбу піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/азоту, після чого додали $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (3,5 г, 5 ммоль) і CuI (0,95 г, 5 ммоль) в атмосфері N_2 . Колбу знову піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/азоту. За допомогою шприца додали проп-2-ин-1-ол (8,4 г, 150 ммоль), і реакційну суміш перемішували при 80°C впродовж 16 годин. Після завершення реакції розчинник випарили. Залишок розвели дихлорметаном (400 мл), промили водою (32 × 00 мл) і розсоллом (200 мл), висушили над безводним натрію сульфатом і концентрували in vacuo. Залишок піддали подальшій очистці за допомогою колонки на силікагелі (1:100-1:20 EtOAc /петролейний ефір), щоб отримати титульну сполуку (11,1 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,13 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,44 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 5,33 (t, 1H), 4,33 (d, 2H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,45-2,35 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,80-1,70 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 2H); РХМС: 257 (M+H) $^+$.

- 20 Приклад 8: Приготування 4-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-3-ин-1-ол (Проміжний продукт 17)



- 25 До суміші 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (17,0 г; 60,7 ммоль; Проміжний продукт 1), $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (5,80 г; 6,07 ммоль), CuI (1,20 г; 6,07 ммоль) і триетиламіну (170 мл) додали бут-3-ин-1-ол (6,80 г; 97,2 ммоль) в атмосфері N_2 . Отриману суміш перемішували при 80°C впродовж 16 годин в атмосфері N_2 . Після завершення реакції реакційну суміш розвели EtOAc і промили водою (35 × 0 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (30~50 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (8,0 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,09 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,90 (br, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 3,60 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,48-2,33 (m, 1H), 2,04-1,94 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 2H); РХМС: 271 (M+H) $^+$.

- 30 Приклад 9: Приготування 5-бром-4-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 18)

Етап 1: 4-Бром-3-фтор-2-метиланілін



- 40 До розчину 3-фтор-2-метиланіліну (20 г, 0,16 моль) в CH_3CN (500 мл) додали порціями NBS (31,3 г; 0,176 моль) при 10°C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Після завершення реакції до реакційної суміші повільно додали насичений $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (500 мл) при 10°C. Органічний шар відділили, а водний шар екстрагували з використанням EtOAc . Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок промили петролейним ефіром, щоб отримати титульну сполуку (20 г), яку було використано на наступному етапі без подальшої очистки. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): (7,08 (t, 1H), 6,40 (dd, 1H), 5,35 (br, 2H), 1,98 (d, 3H).

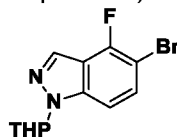
(NBS = N-бромсукцинімід)

Етап 2: 5-Бром-4-фтор-1H-індазол



До розчину 4-бром-3-фтор-2-метиланілін (20 г, 98,0 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (600 мл) додали NaNO_2 (8,1 г, 118 ммоль) при 10°C . Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години. Після завершення реакції до реакційної суміші додавали водний розчин NaOH (50 %), доки не досягли $\text{pH} \sim 7-8$. Суміш екстрагували з використанням EtOAc . Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~40 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (16 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): (13,58 (br, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,53 (t, 1H), 7,38 (d, 1H).

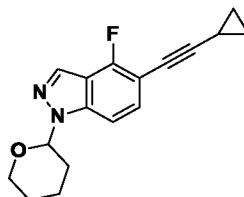
Етап 3: 5-Бром-4-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



До суміші 5-бром-4-фтор-1H-індазолу (50 г, 0,23 моль) і DHP (23 г, 0,28 моль) в сухому дихлорметані (1000 мл) додали PTSA (2,2 г; 11,5 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при цій температурі впродовж ночі. Після завершення реакції в реакційну суміш повільно додали насичений водний розчин NaHCO_3 (100 мл). Органічний шар відділили, висушили над Na_2SO_4 , і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~2 % EtOAc в петролейному ефірі), а потім рекристалізували з петролейного ефіру, щоб отримати титульну сполуку (55 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): (8,28 (s, 1H), 7,58-7,66 (m, 2H), 5,89 (dd, 1H), 3,90-3,85 (m, 1H), 3,79-3,70 (m, 1H), 2,42-2,29 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,77-1,68 (m, 1H), 1,60-1,53 (m, 2H); PXMC : 299 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

(PTSA = p-толуолсульфонова кислота)

Приклад 10: Приготування 5-(циклопропилетиніл)-4-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 19)



В напірній трубці суміш 5-бром-4-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (8,0 г; 26,8 ммоль; Проміжний продукт 18), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (3,7 г; 5,35 ммоль), CuI (1,0 г; 5,35 ммоль) і триетиламіну (30 мл) піддали деоксигенації з використанням трьох циклів вакууму/азоту. В атмосфері азоту додали етинілциклопропан (8,9 г, 134 ммоль). Трубку герметизували, і реакційну суміш нагрівали при 120°C впродовж 63 годин. Після завершення реакції реакційну суміш розвели етилацетатом і профільтрували через целіт. Фільтрат концентрували *in vacuo*, а залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~10 % етилацетат в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (4,3 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,25 (s, 1H), 7,55 (d, 1H), 7,40 (dd, 1H), 5,88 (dd, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,76-3,73 (m, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,62-1,56 (m, 3H), 0,93-0,89 (m, 2H), 0,79-0,74 (m, 2H); PXMC : 285 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

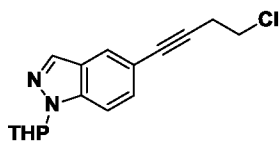
Проміжні продукти в Таблиці 4 були приготовлені з Проміжного продукту 1 за методиками, описаними для Проміжних продуктів 14-17 і 19.

Таблиця 4

Проміжний продукт 20	5-(Циклопентилетиніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол	
----------------------	---	--

Проміжний продукт 21	5-(Циклогексилетиніл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 22	5-(3-Метилбут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 23	5-(Гекс-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 24	5-(3-Циклопентилпроп-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	

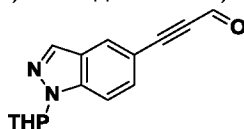
Приклад 11: Приготування 5-(4-хлорбут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (Проміжний продукт 25)



До розчину 4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-3-ин-1-олу (1,0 г; 3,7 ммоль; Проміжний продукт 17) в сухому піридині (10 мл) додали краплями POCl_3 (2,4 г; 14,7 ммоль) в атмосфері N_2 . Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували *in vacuo*. Залишок вилили в льодяну воду і екстрагували з використанням EtOAc (21 × 0 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолон, висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок піддали подальшій очистці за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~20 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (400 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,86 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,81 (t, 2H), 3,77-3,70 (m, 1H), 2,93 (t, 2H), 2,41-2,34 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,75-1,71 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 2H); PXCMS : 289 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

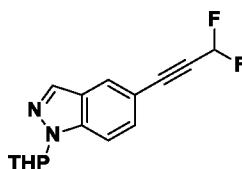
Приклад 12: Приготування 5-(3,3-дифторпроп-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (Проміжний продукт 26)

Етап 1: 3-(1-(Тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)пропіоальдегід



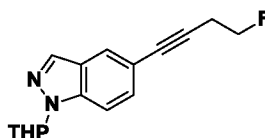
В 500-мл колбу з трьома горлами і круглим дном помістили 3-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)проп-2-ин-1-ол (11,4 г; 44,2 ммоль; Проміжний продукт 16), дихлорметан (300 мл) і MnO_2 (38,4 г; 442 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Після завершення реакції реакційну суміш профільтрували. Фільтрат висушили над безводним натрію сульфатом і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (1:100-1:20 EtOAc /петролейний ефір), щоб отримати титульну сполуку (6,4 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 9,45 (s, 1H), 8,27-8,25 (m, 2H), 7,87 (d, 1H), 7,66 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 3,91-3,87 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,40-2,36 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H); PXCMS : 255 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Етап 2: 5-(3,3-Дифторпроп-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол



В 500-мл колбу з круглим дном помістили сухий дихлорметан (200 мл), триетиламін (3HF (8,06 г; 50,1 ммоль) і XtalFluor-E (8,61 г; 37,6 ммоль) в атмосфері N₂. Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 10 хвилин. Додали 3-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)пропіоальдегід (3,21 г; 12,5 ммоль), і суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину. Після завершення реакції до суміші добавили насичений NaHCO₃ (100 мл). Органічний шар відділили, а водний шар екстрагували з використанням дихлорметану (21 × 00 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (1:100-1:20 EtOAc/петролейний ефір), щоб отримати титульний сполуку (1,71 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,20 (s, 1H), 8,14 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,58 (dd, 1H), 6,99 (t, 1H), 5,90 (dd, 1H), 3,90-3,87 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,45-2,37 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,79-1,65 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 2H); PXMC: 277 (M+H)⁺.

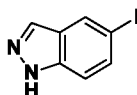
Приклад 13: Приготування 5-(4-фторбут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 27)



До розчину 4-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-3-ин-1-олу (1,0 г; 3,7 ммоль; Проміжний продукт 17) в сухому дихлорметані (25 мл) додали триетиламін(3НF (1,2 г; 7,4 ммоль). Потім додали XtaIFluor-E (1,2 г; 5,5 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Після завершення реакції реакційний розчин нейтралізували повільним додаванням насиченого NaHCO_3 (10 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~20 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (100 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,12 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,86 (dd, 1H), 4,60 (dt, 2H), 3,88 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,89 (dt, 2H), 2,48-2,34 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,78-1,72 (m, 1H), 1,58 (m, 2H); PXC : 273 (M+H) $^+$.

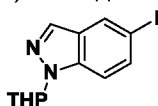
Приклад 14: Приготування 1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-іл)-1Н-індазолу (Проміжний продукт 28)

Етап 1: 5-Йод-1Н-індазол



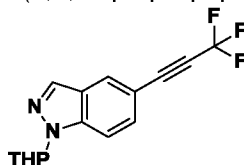
До розчину 4-йод-2-метиланіліну (1,09 г; 4,68 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (40 мл) додали NaNO_2 (0,39 г; 5,65 ммоль) і воду (1 мл) при 10°C . Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 6 годин. Після завершення реакції реакційну суміш екстрагували з використанням EtOAc . Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0–40 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (0,90 г). ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$, 400 МГц): δ 13,23 (br, 1H), 8,18 (s, 1H), 8,02 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,41 (d, 1H).

Етап 2: 5-Іод-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



До суміші 5-йод-1H-індазол (0,90 г; 3,69 ммоль) і DHP (1,57 г; 18,7 ммоль) в сухому дихлорметані (20 мл) додали PTSA (0,08 г; 0,41 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували впродовж ночі. Після завершення реакції до реакційної суміші повільно додали насичений водний розчин NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар відділили, висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~5 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (1,0 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,21 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,67 (dd, 1H), 7,61 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,77-1,72 (m, 1H), 1,61-1,56 (m, 2H).

Етап 3: 1-(Тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-5-(3,3,3-трифторпроп-1-ин-1-іл)-1Н-індазол

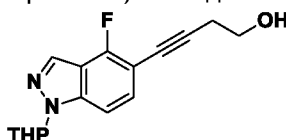


До розчину LDA (2М в THF, 3,2 мл; 6,4 ммоль) в безводному THF (10 мл) додали краплями 2-бром-3,3,3-трифторпроп-1-ен (0,55 г; 3,1 ммоль) при -78°C . Отриману суміш перемішували при цій температурі 15 хвилин, після чого додали ZnCl_2 (1М в етиловому ефірі, 6,5 мл; 6,5 ммоль) і TMEDA (1 мл, 6,5 ммоль). Цю суміш перемішували при -78°C ще 30 хвилин, а потім 30 хвилин при кімнатній температурі. Додали 5-йод-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол (0,99 г; 3,0 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,21 г; 0,18 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 6 годин в атмосфері N_2 . Після завершення реакції реакційну суміш погасили водою (100 мл), а потім розвели етилацетатом (300 мл). Органічний шар відділили, висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~20 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (299 мг). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,28 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,68 (dd, 1H), 5,91 (dd, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,79-3,72 (m, 1H), 2,41-2,36 (m, 1H), 2,05-1,96 (m, 2H), 1,76-1,72 (m, 1H), 1,60-1,56 (m, 2H); РХМС: 295 (M+H) $^+$.

(LDA = лаурил диетаноламід)

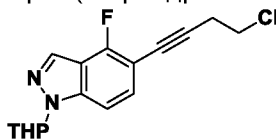
Приклад 15: Приготування 5-(4-хлорбут-1-ин-1-іл)-4-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол (Проміжний продукт 29)

Етап 1: 4-(4-Фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-3-ин-1-ол



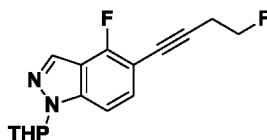
До суміші 5-бром-4-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (2,80 г; 9,36 ммоль, Проміжний продукт 18), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (660 мг, 0,94 ммоль), CuI (180 мг, 0,94 ммоль) і триетиламіну (50 мл) додали бут-3-ин-1-ол (2,0 г; 28,1 ммоль) в атмосфері N_2 . Отриману суміш перемішували при 60°C впродовж 16 годин. Після завершення реакції реакційну суміш розвели EtOAc і промили водою (31 × 0 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~20 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (2,0 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,33 (s, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,49 (dd, 1H), 5,94 (dd, 1H), 4,99 (t, 1H), 3,98-3,92 (m, 1H), 3,85-3,77 (m, 1H), 3,68 (t, 2H), 2,67 (t, 2H), 2,48-2,35 (m, 1H), 2,12-2,02 (m, 2H), 1,84-1,78 (m, 1H), 1,68-1,62 (m, 2H).

Етап 2: 5-(4-Хлорбут-1-ин-1-іл)-4-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол



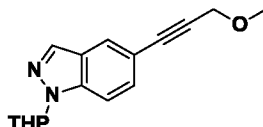
До суміші 4-(4-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-3-ин-1-олу (4,6 г; 16,0 ммоль) в піридині (50 мл) додали POCl_3 (10,3 г; 67,3 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 2 години. Після завершення реакції реакційний розчин вилили у воду (250 мл) і екстрагували з використанням EtOAc. Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~10 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (2,62 г). ^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$): δ 8,13 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,43 (dd, 1H), 5,87 (dd, 1H), 3,90-3,69 (m, 2H), 3,83 (t, 2H), 2,98 (t, 1H), 2,41-2,29 (m, 1H), 2,06-1,94 (m, 2H), 1,78-1,70 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 2H); РХМС: 307 (M+H) $^+$.

Приклад 16: Приготування 4-фтор-5-(4-фторбут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (Проміжний продукт 30)



До розчину 4-(4-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-3-ин-1-олу (3,4 г; 11,8 ммоль; Проміжний продукт 29, Етап 1) в сухому дихлорметані (100 мл) додали триетиламін (3НF (7,6 г; 47,2 ммоль). Потім додали XtalFluor-E (8,0 г; 34,9 ммоль). Отриманий розчин перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Після завершення реакції реакційний розчин нейтралізували повільним додаванням насиченого NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~20 % EtOAc в петролейному ефірі), а потім рекристалізували з петролейного ефіру, щоб отримати титильну сполуку (1,3 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,27 (s, 1H), 7,58 (d, 1H), 7,44 (dd, 1H), 5,89 (dd, 1H), 4,60 (dt, 2H), 3,91-3,85 (m, 1H), 3,80-3,69 (m, 1H), 2,93 (dt, 2H), 2,46-2,28 (m, 1H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,60-1,52 (m, 2H); РХМС: 291 (M+H)⁺.

Приклад 17: Приготування 5-(3-метоксипроп-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (Проміжний продукт 31)



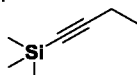
Натрію гідрид (60 % в мінеральній олії, 0,42 г, 10,5 ммоль) додали до розчину 3-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)проп-2-ин-1-олу (1,01 г; 3,94 ммоль; Проміжний продукт 16) в THF (20 мл) при 0°C. Цю суміш перемішували при 0°C 30 хвилин, після чого додали йодометан (1,67 г; 11,8 ммоль). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 16 годин. Потім реакційну суміш влили в льодяну воду (100 мл) і екстрагували з використанням EtOAc (31 × 00 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (100 мл), висушили над безводним натрію сульфатом і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (EtOAc /петролейний ефір = 1:30), щоб отримати титильну сполуку (0,714 г; вихід 67,3 %). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 300 МГц): δ 8,21 (s, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,47-7,45 (m, 1H), 5,85-5,83 (m, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,76-3,71 (m, 2H), 3,35 (s, 3H), 2,40-2,37 (m, 1H), 2,03-1,94 (m, 2H), 1,73-1,72 (m, 1H), 1,57-1,55 (m, 2H). РХМС: 271 (M+H)⁺.

Проміжні продукти в Таблиці 5 були приготовлені з Проміжного продукту 1 за методиками, описаними для Проміжних продуктів 16, 17 і 31.

Таблиця 5

Проміжний продукт 32	5-(4-Метоксибут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 33	5-(5-Метоксипент-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
Проміжний продукт 34	5-(6-Метоксигекс-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	

Приклад 18: Приготування бут-1-ин-1-ілтриметилсилану (Проміжний продукт 35)

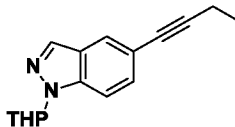


В 3-л колбу з трьома горлами і круглим дном помістили (триметилсиліл)ацетилен (116 г, 1,19 моль) і сухий THF (400 мл). Розчин охолодили до -78°C. До цього розчину додали краплями за 2 години бутіллітій в гексані (2,5 М, 500 мл, 1,25 моль). Отриману суміш нагріли до 0°C за 10 хвилин, а потім повторно охолодили до -78°C. Потім додали НМРА (234 г, 1,31 моль), і отриману суміш перемішували при -78°C впродовж 30 хвилин. До цього розчину додали йодетан (200 г, 1,28 моль). Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Після завершення реакції реакційну суміш промили водою (46 ×

00 мл), а потім розсолем (25 × 00 мл). Органічний шар висушили над безводним натрію сульфатом і профільтрували. Гексан і THF відігнали при 75~110°C. Бут-1-ин-1-ілтриметилсилан перегнали при температурі від 125 to 135°C з утворенням 91 г безбарвної рідини (61 %). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 2,20 (q, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,11 (s, 9H); ¹³C ЯМР (100 МГц, CDCl₃): δ 108,8; 83,3; 13,7; 13,4; 0,0.

(HMPA = гексаметилфосфорамід)

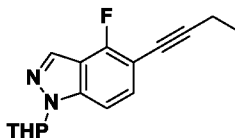
Приклад 19: Інше приготування Проміжного продукту 3



Суміш 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (39,6 г; 0,142 моль; Проміжний продукт 1), Cs₂CO₃ (60,0 г, 184 ммоль), CuI (1,35 г; 7,08 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,59 г; 7,08 ммоль), dppf (3,93 г; 7,08 ммоль) і DMA (160 мл) піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/азоту. Додали бут-1-ин-1-ілтриметилсилан (23,2 г; 184 ммоль; Проміжний продукт 35), і отриману суміш нагрівали при 80°C впродовж 5 годин в атмосфері N₂. Після завершення реакції за даними РХМС реакційну суміш розвели EtOAc (300 мл) і H₂O (300 мл), після чого профільтрували. Органічний шар фільтрату відділили, а водний шар екстрагували з використанням EtOAc (3 × 150 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (2 × 100 мл), висушили над безводним Na₂SO₄, профільтрували і концентрували. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (300-400 меш, 20 см в діаметрі і висотою 15 см) з використанням EtOAc/петролейного ефіру (1 L петролейного ефіру; потім 1 L EtOAc/петролейний ефір = 1/50; а потім EtOAc/петролейний ефір = 1/30, доки не вимивався побічний продукт; потім EtOAc/петролейний ефір = 1/10, щоб зібрати продукт) з утворенням жовтої олії (33 г), яка з часом ствердла при 4°C в холодильнику. Отриману тверду речовину додатково промили петролейним ефіром (200 мл, потім 3 × 50 мл), щоб отримати титульну сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (26 г, 73 %).

(DMA = диметил ацетамід)

Приклад 20: Приготування 5-(бут-1-ин-1-іл)-4-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 36)



Азот барботували через розчин 5-бром-4-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (19,7 г; 65,9 ммоль; Проміжний продукт 18) і DMA (60 мл). Через 5 хвилин послідовно додали CuI (1,25 г; 6,6 ммоль), Pd(OAc)₂ (1,48 г; 6,6 ммоль), dppf (3,66 г; 6,6 ммоль), Cs₂CO₃ (34,3 г; 105,4 ммоль) і бут-1-ин-1-ілтриметилсилан (11,6 г; 92,3 ммоль; Проміжний продукт 35), продовжуючи барботажи N₂. Отриману суміш нагрівали при 80°C впродовж 18 годин в атмосфері N₂. Реакційну суміш розвели EtOAc (900 мл) і H₂O (500 мл), а потім профільтрували. Органічний шар фільтрату відділили, а водний шар екстрагували з використанням EtOAc (21 × 00 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (31 × 00 мл), висушили над безводним Na₂SO₄, концентрували і очистили за допомогою хроматографії на силікагелі (1:30 EtOAc/петролейний ефір), щоб отримати титульну сполуку (15,2 г) у вигляді білої твердої речовини. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 8,26 (s, 1H), 7,57 (d, 1H), 7,42 (dd, 1H), 5,87 (dd, 1H), 3,90-3,86 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,48 (q, 2H), 2,40-2,30 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,77-1,71 (m, 1H), 1,59-1,57 (m, 2H), 1,19 (t, 3H); РХМС: 273 (M+H)⁺.

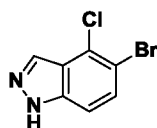
Приклад 21: Приготування 5-(бут-1-ин-1-іл)-4-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 37)

Етап 1: 4-Бром-3-хлор-2-метиланілін

До розчину 3-хлор-2-метиланіліну (30 г; 0,212 моль) в CH₃CN (300 мл) додали порціями NBS (45,2 г; 0,254 моль) при 10°C. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Після завершення реакції до реакційної суміші повільно додали насичений Na₂S₂O₃ (500 мл) при 10°C. Органічний шар відділили, а водний шар екстрагували з використанням EtOAc. Об'єднані органічні шари висушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок промили петролейним ефіром, щоб отримати титульну сполуку (30 г), яку було використано на наступному етапі без подальшої очистки. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 7,24 (d, 1H), 6,48 (d, 1H), 3,70 (br, 2H), 2,28 (s, 3H).

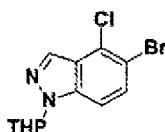
(NBS = N-бромсукцинімід)

Етап 2: 5-Бром-4-хлор-1H-індазол



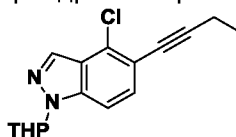
До розчину 4-бром-3-хлор-2-метиланіліну (11 г; 49,9 ммоль) в $\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$ (450 мл) додали NaNO_2 (5,4 г; 78,3 ммоль) в H_2O (15 мл) при 10°C . Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 30 хвилин. Після завершення реакції реакційну суміш розвели H_2O (500 мл) і екстрагували з використанням EtOAc . Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок розтерли з петролейним ефіром, щоб отримати титульну сполуку (4,5 г) у вигляді жовтої твердої речовини. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 13,60 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,62 (d, 1H), 7,52 (d, 1H).

Етап 3: 5-Бром-4-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



До суміші 5-бром-4-хлор-1H-індазолу (8,0 г; 34,6 ммоль) і DHP (8,72 г; 0,104 моль) в сухому дихлорметані (200 мл) додали PTSA (0,657 г; 3,46 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Після завершення реакції до реакційної суміші повільно додали насичений водний розчин NaHCO_3 (100 мл). Органічний шар відділили, висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~3 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (8,9 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,19 (s, 1H), 7,71 (m, 2H), 5,88 (dd, 1H), 3,89-3,84 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,42-2,32 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,60-1,54 (m, 2H).

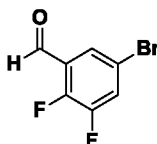
Етап 4: 5-(Бут-1-ин-1-іл)-4-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



В 20-мл надвисокочастотному електронному приладі барботували азот через триетиламін (6 мл) впродовж 10 хвилин. В атмосфері азоту додали 5-бром-4-хлор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол (2,00 г; 6,34 ммоль), тетрабутиламонію фторид (3,70 г; 14,3 ммоль), CuI (0,24 г; 1,3 ммоль) і $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (1,46 г; 1,26 ммоль) і продовжували барботаж азоту ще 5 хвилин. Потім додали бут-1-ин-1-ілтриметилсилан (1,80 г; 14,3 ммоль; Проміжний продукт 35) і негайно герметизували прилад. Реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 120°C впродовж 3 годин. Чотири з цих реакцій (шкала 4 x 2 г на прогон) об'єднали, змішали з водою (100 мл) і екстрагували етилацетатом (21 x 100 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~3 % етилацетат в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку (4,5 г, 90 %), яку потім розтерли з петролейним ефіром (8 мл). Тверду речовину зібрали і висушили, щоб отримати блідо-жовтий порошок (3,5 г). Цей порошок було рекристалізовано з етилацетату (2 мл), щоб мати чисту титульну сполуку у вигляді блідо-жовтих кристалів (3,0 г). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 8,19 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,49 (d, 1H), 5,88 (dd, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,79-3,73 (m, 1H), 2,50 (q, 2H), 2,43-2,33 (m, 1H), 2,05-1,95 (m, 2H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,21 (t, 3H); РХМС: 289 (M+H)⁺.

Приклад 22: Приготування 5-(бут-1-ин-1-іл)-7-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 38)

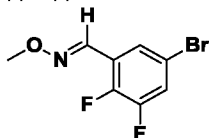
Етап 1: 5-Бром-2,3-дифторбензальдегід



До розчину 2,3-дифторбензальдегіду (42 г, 0,296 моль) в H_2SO_4 (150 мл) додали NBS (63 г, 0,354 моль) трьома порціями за 30 хвилин при 60°C . Отриману суміш нагрівали впродовж 6 годин при цій температурі в атмосфері N_2 . Обробка: реакційну суміш вилили в льодяну воду.

Додали петролейний ефір (300 мл), і суміш перемішували 10 хвилин. Органічний шар відділили, а водний шар екстрагували додатковою кількістю петролейного ефіру (300 мл). Об'єднані органічні шари висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~0.5 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб мати 5-бром-2,3-дифторбензальдегід (17,4 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 10,32 (s, 1H), 7,81-7,79 (m, 1H), 7,65-7,60 (m, 1H).

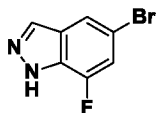
Етап 2: (E)-5-Бром-2,3-дифторбензальдегід О-метил оксим



Суміш 5-бром-2,3-дифторбензальдегіду (17,38 г; 78,6 ммоль), О-метилгідроксиламіну гідрохлориду (7,23 г; 86,46 ммоль) і K_2CO_3 (13 г, 94,32 ммоль) в DME (80 мл) нагрівали при 40°C впродовж 14 годин. Обробка: реакційну суміш профільтрували. Фільтрат концентрували *in vacuo*, а залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~2 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати (E)-5-бром-2,3-дифторбензальдегід О-метил оксим (19,65 г). ^1H ЯМР (CDCl_3 , 300 МГц): δ 8,20 (s, 1H), 7,76-7,73 (m, 1H), 7,35-7,29 (m, 1H), 4,01 (s, 3H).

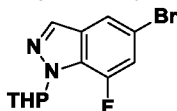
(DME = диметил етаноламін)

Етап 3: 5-Бром-7-фтор-1H-індазол



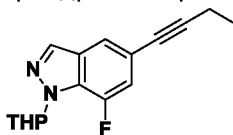
Суміш (E)-5-бром-2,3-дифторбензальдегіду О-метил оксиму (19,65 г; 78,6 ммоль), гідазину гідрату (80 мл) і сухого THF (80 мл) нагрівали при 90°C впродовж 84 годин. Обробка: органічний розчинник випарили. Отриману суміш розвели EtOAc (400 мл), промили водою (150 мл), висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~20 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб мати 5-бром-7-фтор-1H-індазол у вигляді білої твердої речовини (9,3 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 13,83 (br, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,45 (d, 1H).

Етап 4: 5-Бром-7-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



До суміші 5-бром-7-фтор-1H-індазолу (9,3 г; 43,26 ммоль) і DHP (4,36 г; 51,9 ммоль) в сухому дихлорметані (100 мл) додали PTSA (424 мг; 2,16 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували впродовж ночі. Обробка: до реакційної суміші повільно додали насичений водний розчин NaHCO_3 (30 мл). Органічний шар відділили, висушили над Na_2SO_4 і концентрували *in vacuo*. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~10 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати 5-бром-7-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол у вигляді світло-жовтої твердої речовини (7,8 г). ^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3): δ 7,98 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,22 (dd, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,07-4,02 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,62-2,53 (m, 1H), 2,16-2,07 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 2H), 1,63-1,33 (m, 1H).

Етап 5: 5-(Бут-1-ин-1-іл)-7-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол

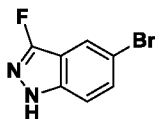


Азот барботували через розчин 5-бром-7-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (7,5 г; 25,33 ммоль) і DMA (100 мл). Через 5 хвилин послідовно додали CuI (241 мг; 1,27 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (284 мг; 1,27 ммоль), dppf (704 мг; 1,27 ммоль), K_2CO_3 (4,89 г; 35,46 ммоль) і бут-1-ин-1-ілтриметилсилану (4,46 г; 35,46 ммоль), продовжуючи барботажи N_2 . Отриману суміш нагрівали при 80°C впродовж 10 годин в атмосфері N_2 . Реакційну суміш розвели EtOAc (250 мл) і H_2O (200 мл), після чого профільтрували. Органічний шар фільтрату відділили, а водний шар екстрагували з використанням EtOAc (21 × 00 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолон (35 × 0 мл), висушили над безводним Na_2SO_4 , концентрували і очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (1:30 EtOAc /петролейний ефір), щоб отримати чистий продукт у вигляді жовтої твердої речовини (3,6 г) і неочищений продукт (2 г; подальша очистка

дала додаткових 1,47 г). ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,19 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,26 (dd, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,92-3,87 (m, 1H), 3,69-3,60 (m, 1H), 2,47-2,34 (m, 1H), 2,43 (q, 2H), 2,07-2,02 (m, 2H), 1,76-1,69 (m, 1H), 1,57-1,50 (m, 2H), 1,17 (t, 3H); РХМС: 273 (M+H)⁺.

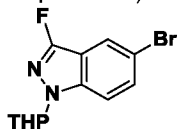
Приклад 23: Приготування 5-бром-3-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 39)

Етап 1: 5-Бром-3-фтор-1H-індазол



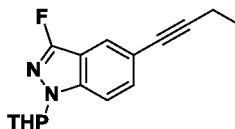
Суміш 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (10,0 г; 35,7 ммоль; Проміжний продукт 1), оцтової кислоти (4 мл), Селектфлуору (25,3 г; 71,4 ммоль) і ацетонітрилу (100 мл) переганяли в атмосфері N_2 впродовж 2 годин. Реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури, розвели етилацетатом (420 мл), після чого промили водою (270 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc в петролейному ефірі (1:20), щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (6,0 г; вихід 78,1 %). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 12,77 (s, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H).

Етап 2: 5-Бром-3-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



Суміш 5-бром-3-фтор-1H-індазолу (6,0 г; 27,9 ммоль), PTSA (530,7 мг; 2,79 ммоль) і DHP (3,05 г; 36,3 ммоль) в дихлорметані (80 мл) перемішували при кімнатній температурі впродовж 18 годин. Реакційну суміш розвели дихлорметаном (370 мл) і промили водою (230 мл). Органічний шар висушили над Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc в петролейному ефірі (від 1:100 до 1:15), щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (6,2 г; вихід 74,3 %). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 7,96 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,60 (d, 1H), 5,76 (dd, 1H), 3,84-3,80 (m, 1H), 3,71-3,64 (m, 1H), 2,20-2,15 (m, 1H), 1,97-1,87 (m, 2H), 1,69-1,64 (m, 1H), 1,53-1,47 (m, 2H).

Приклад 24: Приготування 5-(бут-1-ин-1-іл)-3-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 40)

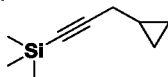


В 100-мл колбу з круглим дном послідовно помістили 5-бром-3-фтор-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол (6,2 г; 20,7 ммоль; Проміжний продукт 39), DMA (20 мл), CuI (393,3 мг; 2,07 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (465,0 мг; 2,07 ммоль), dppf (1,1 г; 2,07 ммоль), Cs_2CO_3 (10,8 г; 33,1 ммоль) і бут-1-ин-1-ілтриметилсилан (3,4 г; 26,9 ммоль; Проміжний продукт 35) при барботуванні N_2 через розчин. Отриману суміш нагрівали при 80°C впродовж 10 годин в атмосфері N_2 . Потім реакційну суміш розвели EtOAc (350 мл) і H_2O (300 мл) і профільтрували. Органічний шар фільтрату відділили, а водний шар екстрагували з використанням EtOAc (25 x 0 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (31 x 00 мл), висушили над безводним Na_2SO_4 і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням EtOAc в петролейному ефірі (1:30), щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (3,9 г; вихід 69,1 %). ^1H ЯМР (DMSO-d_6 , 400 МГц): δ 7,76-7,71 (m, 2H), 7,49 (d, 1H), 5,79 (dd, 1H), 3,88-3,85 (m, 1H), 3,74-3,71 (m, 1H), 2,44 (q, 2H), 2,24-2,21 (m, 1H), 2,01-1,91 (m, 2H), 1,70-1,65 (m, 1H), 1,57-1,54 (m, 2H), 1,18 (t, 3H); РХМС: 273 (M+H)⁺.

(dppf = (дифенілфосфіно)ферроцен)

Приклад 25: Приготування 5-(3-циклопропилпроп-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 41)

Етап 1: (3-Циклопропилпроп-1-ин-1-іл)триметилсилан

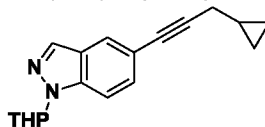


В 500-мл колбу з круглим дном і трьома горлами помістили (триметилсиліл)ацетилен (15 г, 153 ммоль) і сухий THF (75 мл). Розчин охолодили до -78°C, і краплями за 30 хвилин додали

розчин n-бутиллітію в гексані (2,5 М, 75 мл, 188 ммоль). Отриману суміш перемішували при 0°C 10 хвилин, після чого повторно охолодили до -78°C. Потім додали HMPA (40 г, 223 ммоль), і суміш перемішували при -78°C 30 хвилин. Додали (бромметил)циклопропан (20,6 г, 153 ммоль). Реакційній суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Після

5 завершення реакції реакційну суміш послідовно промили водою (41 × 00 мл) і розсоллом (21 × 00 мл). Органічний шар висушили над безводним натрію сульфатом. Гексан і THF відігнали при 75~110°C, після чого перегонка при 138~142°C дала титульну сполуку (12 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 2,27 (d, 2H), 0,91-0,84 (m, 1H), 0,43-0,34 (m, 2H), 0,19-0,14 (m, 2H), 0,11 (s, 9H).

Етап 2: 5-(3-Циклопропилпроп-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол



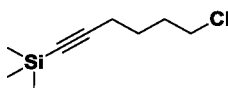
10 До суміші 5-бром-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (4,0 г; 14,3 ммоль; Проміжний продукт 1), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (1,0 г; 1,43 ммоль), CuI (271 мг, 1,43 ммоль), TBAF (11,2 г; 42,8 ммоль), триетиламіну (20 мл) і THF (20 мл) додали (3-циклопропилпроп-1-ин-1-іл)триметилсилан (7,9 г; 42,8 ммоль) в атмосфері N₂. Отриману суміш перемішували при 80°C впродовж 16 годин в атмосфері N₂. Після завершення реакції реакційну суміш розвели EtOAc і профільтрували. Фільтрат промили водою (31 × 0 мл), висушили над Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок

15 очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0~10 % EtOAc в петролейному ефірі), щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (3,4 г). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,09 (s, 1H), 7,84 (s, 1H), 7,69 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,83 (dd, 1H), 3,89-3,86 (m, 1H), 3,77-3,70 (m, 1H), 2,49 (d, 2H), 2,43-2,34 (m, 1H), 2,05-1,94 (m, 2H), 1,79-1,71 (m, 1H), 1,60-1,55 (m, 2H), 1,06-0,96 (m, 1H), 0,52-0,46 (m, 2H), 0,30-0,25 (m, 2H); РХМС: 281 (M+H)⁺.

20

Приклад 26: Приготування (циклобутилетиніл)триметилсилану (Проміжний продукт 42)

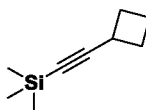
Етап 1: (6-Хлоргекс-1-ин-1-іл)триметилсилан



25 До розчину 6-хлоргекс-1-ину (100 мл, 94,6 г; 0,82 моль) в безводному Et₂O (500 мл) при -78°C додали n-бутиллітій (2,5 М в гексані, 360 мл, 0,90 моль) за 40 хвилин. Отриману суміш перемішували 30 хвилин при -78°C. Потім додали хлортриметилсилан (125 мл, 1,0 моль). Суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували впродовж 16 годин. Реакційну суміш обережно погасили насиченим водним розчином NH₄Cl (300 мл) при кімнатній

30 температурі і екстрагували з використанням Et₂O (22 × 00 мл). Об'єднані органічні шари промили розсоллом (200 мл), висушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували in vacuo, щоб отримати титульну сполуку (144 г, вихід 93 %). ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ 3,65 (t, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,82-1,75 (m, 2H), 1,58-1,51 (m, 2H), 0,12 (s, 9H).

Етап 2: (Циклобутилетиніл)триметилсилан

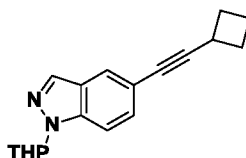


35 До розчину діізопропиламіну (153 г; 1,52 моль) в безводному THF (1,0 л) при 0°C додали краплями n-бутиллітій (2,5 М в гексані, 608 мл, 1,52 моль). Суміш перемішували 20 хвилин при 0°C, після чого охолодили до -78°C. До цієї суміші краплями додали розчин (6-хлоргекс-1-ин-1-іл)триметилсилан (144 г, 0,76 моль) в безводному THF (200 мл). Отриманій суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували впродовж 16 годин. Реакційну суміш обережно погасили при кімнатній температурі насиченим водним розчином NH₄Cl (500 мл), після чого екстрагували пентаном (22 × 00 мл). Об'єднані органічні шари промили розсоллом (500 мл) і висушили над безводним Na₂SO₄. Розчинник випарили на ротаційному випарнику. Залишок перегнали при 160-162°C/760 Торр, щоб отримати титульну сполуку у вигляді

40 безбарвної рідини (81 г, вихід 70 %). ¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц): δ 3,05-3,01 (m, 1H), 2,26-2,20 (m, 2H), 2,17-2,10 (m, 2H), 1,93-1,84 (m, 2H), 0,11 (s, 9H).

45

Приклад 27: Приготування 5-(циклобутилетиніл)-1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазолу (Проміжний продукт 43)



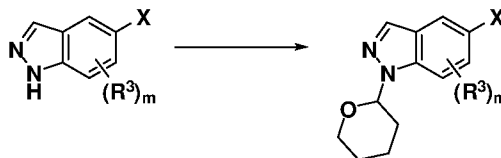
В 100-мл колбу з круглим дном помістили 5-бром-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол (6,8 г; 24,2 ммоль; Проміжний продукт 1), DMA (30 мл), CuI (0,46 г; 2,4 ммоль), Pd(OAc)₂ (0,55 г; 2,4 ммоль), dppf (1,35 г; 2,4 ммоль), Cs₂CO₃ (11,2 г; 34,4 ммоль) і додали (циклобутилєтиніл)триметилсилан (5,2 г; 34,1 ммоль; Проміжний продукт 42), барботуючи через цю суміш N₂. Отриману суміш нагрівали при 80°C в атмосфері N₂ впродовж 2 годин. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розвели EtOAc (100 мл) і H₂O (100 мл) і профільтрували. Органічний шар фільтрату відділили, а водний шар екстрагували додатковою кількістю EtOAc (25 × 0 мл). Об'єднані органічні шари промили розсолем (31 × 00 мл), висушили над безводним Na₂SO₄ і концентрували in vacuo. Залишок очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-10 % EtOAc в петролейному ефірі, щоб отримати титульну сполуку у вигляді жовтої олії (4,8 г; 71 %). ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ 8,08 (s, 1H), 7,82 (s, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,39 (dd, 1H), 5,82 (dd, 1H), 3,89-3,85 (m, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,30-3,24 (m, 1H), 2,39-2,26 (m, 3H), 2,19-2,09 (m, 2H), 2,03-1,84 (m, 4H), 1,75-1,70 (m, 1H), 1,58-1,55 (m, 2H); РХМС: 281 (M+H)⁺.

Проміжний продукт в Таблиці 6 було приготовлено з Проміжних продуктів 39 і 42 за методикою, описаною для Проміжного продукту 43.

Таблиця 6

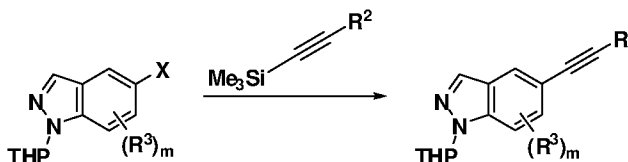
Проміжний продукт 44	5-(Циклобутилєтиніл)-3-фтор-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол	
----------------------	---	--

Загальна методика А: Встановлення захисної групи тетрагідрофурану (THP) для NH індазолу.



3,4-Дигідро-2Н-піран (1,1-10 екв.) додали до розчину відповідного гало-індазолу (1,0 екв.), PPTS (чи рTsOH, 0,05-0,3 екв.) і дихлорметану (~2 мл/ммоль) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували в атмосфері N₂ впродовж 6-48 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС), погасили водою, після чого екстрагували дихлорметаном. Екстракти висушили, профільтрували, концентрували і очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, щоб отримати захищений гало-індазол.

Загальна методика В: Сполучення захищених гало-індазолів з алкініл-триметилсиланами



Суміш відповідного захищеного гало-індазолу (1,0 екв.), Cs₂CO₃ (1,3-3,0 екв.), CuI (0,05-0,2 екв.), Pd(OAc)₂ (0,05-0,2 екв.), dppf (0,05-0,2 екв.) і *N,N*-диметилацетаміду (DMA, 1-2 мл/ммоль) піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/азоту. Додали відповідний алкініл-триметилсилан (1,3-2,0 екв.), і нагрівали реакційну суміш при 80°C в атмосфері N₂ впродовж 2-24 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС). Реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури, розвели етилацетатом і водою, а потім профільтрували через целіт. Водний шар відділили і екстрагували етилацетатом. Органіку об'єднали, висушили, профільтрували, концентрували, після чого очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, щоб отримати алкініл-індазол.

Примітка: Альтернативні основи включають K₂CO₃ і CsF; альтернативні ліганди включають 1,3-Bis(2,4,6-триметилфеніл)імідазолію хлорид і Ph₃P; альтернативні каталізатори включають

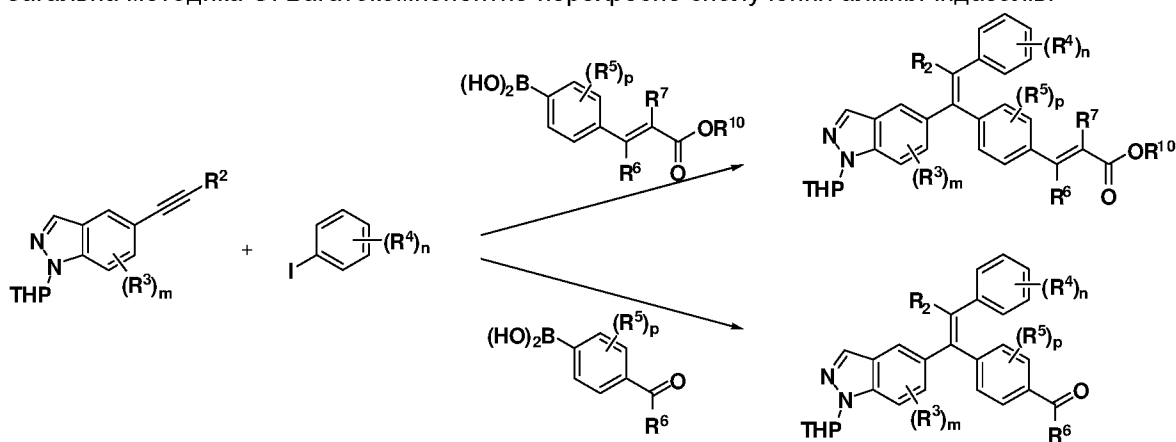
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; альтернативні розчинники включають THF і піролідін. Вміст води очевидно впливає на швидкість цієї реакції: коли використовувались безводний Cs_2CO_3 і безводний розчинник, до реакційної суміші додавали 1 % води (о/о по відношенню до розчинника), а коли Cs_2CO_3 та/або розчинник не були безводними, ніякої води не додавали.

Інша методика також застосовувалась, особливо з йодо-індазолами: Відповідний алкініл-триметилсилан (2,1 екв.) додавали до дегазованого розчину TBAF (2,0 екв., 0,5М в THF). Через 5-30 хвилин додавали відповідний гало-індазол (1,0 екв.), CuI (0,05-0,3 екв.) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,05-0,2 екв.). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту N_2 впродовж 2-24 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС), після чого розводили водою і екстрагували відповідним розчинником. Екстракти об'єднували, висушували, фільтрували, концентрували і очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, щоб отримати алкініл-індазол.

(TBAF = тетрабутиламонію фторид)

Примітка: Альтернативні каталізатори включають $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$; ко-розчинники включають триетиламін і піролідін; при використанні бром-гетероциклів температура реакції підвищувалась (80-120°C).

Загальна методика С: Багатокомпонентне перехресне сполучення алкініл-індазолів.

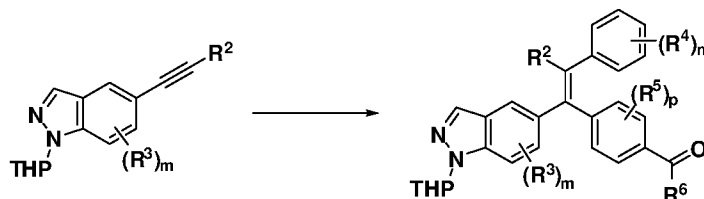


Суміш відповідного алкініл-індазолу (1,0 екв.), арил-йодиду (3,0 екв.), арил-боронової кислоти (3,0 екв.), K_2CO_3 (3,0 екв.) і N,N -диметилформаміду (DMF)/води (2:1, 50 мл/ммоль) піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/ N_2 , а потім нагрівали при 45°C. Через 10 хвилин (чи після досягнення гомогенності) додали розчин $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (0,01 екв.) в DMF. Реакційну суміш перемішували при 45°C впродовж 4-24 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС), дали охолонути до кімнатної температури, погасили водою, а потім екстрагували етилацетатом. Екстракти промили водою, потім розсолон, висушили, профільтрували, концентрували і очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, щоб отримати бажаний тетра-заміщений алкен.

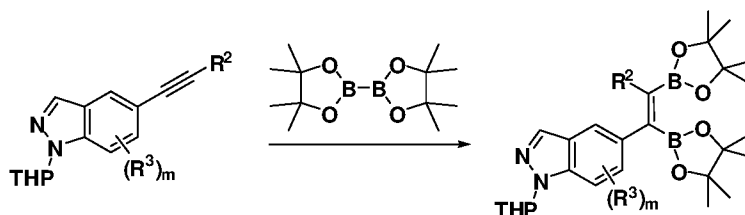
Примітка 1: В певних випадках, всі хімікати просто змішувались при кімнатній температурі, піддавались дегазації, а потім нагрівались. В інших випадках, боронова кислота додавалась останньою як розчин в DMF/воді.

Примітка 2: Коли спостерігалась неповна конверсія алкініл-індазолу (особливо з орто-заміщеними арил-йодидами), додавали додаткову кількість арил-йодиду, арил-боронової кислоти і K_2CO_3 (по 1-3 екв. кожного) і нагрівання продовжували 8-24 годин. В певних випадках це повторювали кілька разів для поліпшення конверсії і виходу.

Загальна методика D: Інший варіант багатокомпонентного перехресного сполучення алкініл-індазолів.



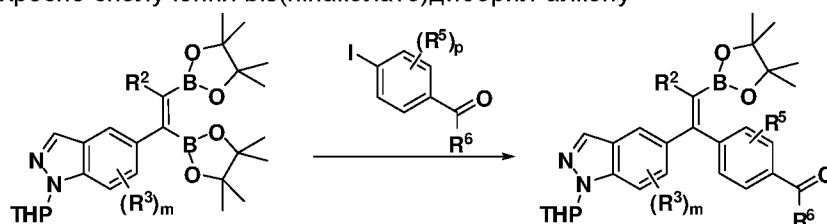
Етап 1: Утворення bis(пінаколато)диборил-алкену



Розчин відповідного алкініл-індазолу (1,0 екв.), bis(пінаколато)дибору (1,01-1,02 екв.), $\text{Pt}(\text{PPh}_3)_4$ (0,0025-0,03 екв.; Примітка 1) і розчинник (2 мл/ммоль діоксану, DME, 2-MeTHF, PhMe або DMA; Примітка 2) піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/ N_2 , а потім нагрівали при 80-120°C (Примітка 3) в атмосфері N_2 впродовж 1-8 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС). Реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури, а потім або 1) переносили її безпосередньо на Етап 2; 2) концентрували, щоб отримати неочищений залишок [звичайно у вигляді піни]; або 3) концентрували і очищали або етилацетатом, щоб отримати чистий bis(пінаколато)диборил-алкен.

Примітка 1: Найчастіше використовували 0,01 еквіваленту. Примітка 2: Найчастіше використовували 2-MeTHF. Примітка 3: Найчастіше продукти реакції стікали у вигляді флегми.

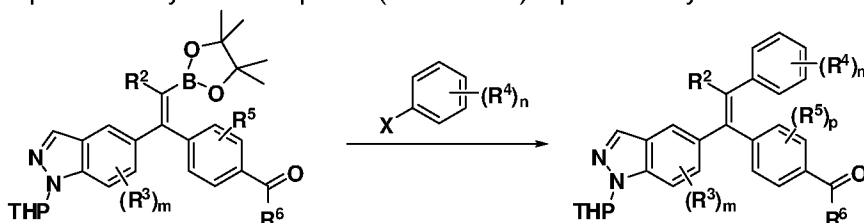
Етап 2: Перехресне сполучення bis(пінаколато)диборил-алкену



Суміш bis(пінаколато)диборил-алкену (1,0 екв.), відповідного 4-йодоарил-альдегіду (1,0 екв.), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,02-0,1 екв.; Примітка 1), Cs_2CO_3 (1,3-3 екв.; Примітка 2), розчинника (4 мл/ммоль: діоксан, DME, 2-MeTHF, PhMe, DMA; Примітки 3 і 4) і води (0-3 % о/о; Примітка 5) інтенсивно перемішували при 20-40°C (Примітка 6) в атмосфері N_2 (Примітка 7) впродовж 1-24 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС). Потім реакційну суміш або 1) переносили безпосередньо на Етап 3; або 2) обробляли для виділення 1-арил-2-(пінаколато)борил-алкену: [Реакційну суміш розвели етиловим ефіром (чи етилацетатом) і промили водою (1-3 рази). Водні фази були піддані зворотній екстракції етиловим ефіром (чи етилацетатом). Екстракти об'єднали, висушили, фільтрували, концентрували, а потім очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі].

Примітка 1: Найчастіше використовували 0,1 еквіваленту. Альтернативні каталізатори включають $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Примітка 2: Найчастіше використовували 2 або 3 еквіваленти. Вміст води в Cs_2CO_3 впливає на цю реакцію, дивись Примітку 5. Примітка 3: Найчастіше використовували 2-MeTHF. Примітка 4: Коли bis(пінаколато)диборил-алкен переносився на цей етап як розчин з Етапу 1, додавався розчинник (2 мл/ммоль), щоб довести кінцевий об'єм розчинника приблизно до 4 мл/ммоль. Примітка 5: Найчастіше використовували безводний Cs_2CO_3 і безводний розчинник, так що до реакційної суміші додавали 1-2 % води (о/о по відношенню до розчинника). Коли Cs_2CO_3 та/або розчинник не були безводними, воду не додавали. Примітка 6: Найчастіше реакції здійснювались при кімнатній температурі. Примітка 7: В певних випадках цю реакцію піддавали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/ N_2 .

Етап 3: Перехресне сполучення 1-арил-2-(пінаколато)борил-алкену

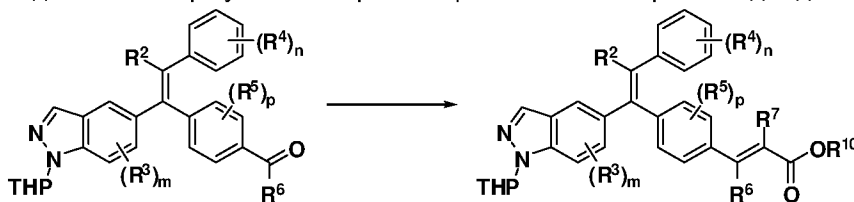


Суміш 1-арил-2-(пінаколато)борил-алкену (1,0 екв.), відповідного арил-галіду (1,3-2 екв.; Примітка 1), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,02-0,1 екв.; Примітка 2), розчинника (4 мл/ммоль: діоксану, DME, 2-MeTHF, DMSO; Примітки 3 і 4) і KOH (3-6М, 5-6 екв.; Примітка 5) піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/ N_2 , а потім нагрівали при 80-100°C (Примітка 6) в атмосфері N_2 впродовж 1-24 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС). Реакційній суміші дали охолонути до кімнатної температури, розвели етиловим ефіром (чи етилацетатом) і промили водою (1-3 рази). Водні фази піддали зворотній екстракції етиловим

ефіром (чи етилацетатом). Екстракти об'єднали, висушили, профільтрували, концентрували, а потім очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, щоб отримати бажаний тетразаміщений алкен.

- Примітка 1: Найчастіше використовували 1,5 еквіваленти арил-йодиду. Примітка 2: Найчастіше використовували 0,1 еквівалента. Альтернативні каталізатори включають $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$. Примітка 3: Найчастіше використовували діоксан, DME або 2-MeTHF. Примітка 4: Коли 1-арил-2-(пінаколато)борил-алкен переносився на цей етап безпосередньо з Етапу 2, додатковий розчинник або $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ не додавався. Додавались тільки арил-галід і KOH. Примітка 5: Найчастіше використовували 6 еквівалентів KOH, а водний розчин KOH є 4М або 6М. Для сполук з чутливою функціональністю, K_2CO_3 (6 екв., 4М водний розчин) використовується замість KOH, і ДМСО використовується як єдиний розчинник або як ко-розчинник. Примітка 6: Найчастіше продукти реакції стікали у вигляді флегми.

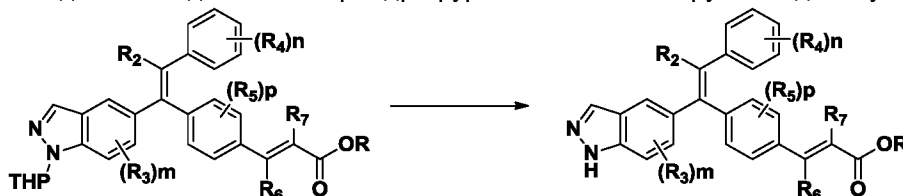
Загальна методика E: Олефінування тетразаміщених алкеном арил-альдегідів



- 1,8-Дізабіцикло[5.4.0]ундек-7-ен (DBU, 1,1 екв.) додали краплями до суміші відповідного арил-альдегіду (1,0 екв.), триетилфосфоноацетату (1,1-1,3 екв.), літію хлориду (2,0 екв.) і безводного ацетонітрилу (2 мл/ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували впродовж 1-4 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС), а потім концентрували. Додали дихлорметан (чи етилацетат, або ефір), реакційну суміш промили водою, розсолон, висушили, профільтрували, концентрували і очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі, щоб отримати бажаний акриловий ефір.

- Примітка 1: В певних випадках використовувались інші фосфонатні реактиви, щоб отримати бажаний акриловий ефір. Примітка 2: Альтернативні умови реакції: 1-2 еквіваленти фосфонату в THF при -78°C або 0°C обробили n-BuLi або NaN (1-2 екв.). Потім додали арил-альдегід (1 екв.), і реакцію продовжили при -78°C , 0°C або кімнатній температурі до завершення реакції за даними ТШХ та/або РХМС.

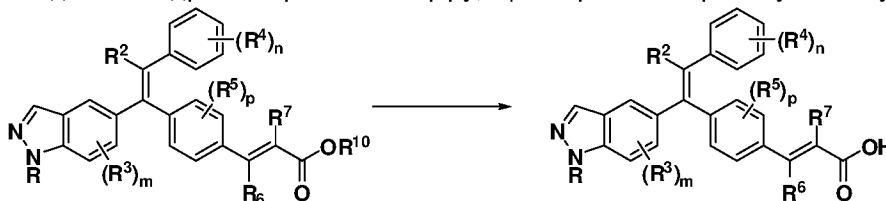
Загальна методика F: Видалення тетрагідрофуранової захисної групи з індазолу.



- Розчин HCl (Примітка 1) додали до розчину захищеного THF індазолу (1,0 екв.) в етиловому спирті (2-5 мл/ммоль; Примітка 2) при кімнатній температурі. Суміш нагрівали при 70°C (Примітка 3) впродовж 2-8 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС), дали охолонути до кімнатної температури і концентрували, щоб мати неочищений продукт, який переносили безпосередньо на наступний етап або очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі.

- Примітка 1: Найчастіше використовували 2М HCl в діетиловому ефірі або 1,25М HCl в етиловому спирті. Найчастіше використовуваний об'єм розчину HCl становив 10 % від об'єму розчинника. Примітка 2: Найчастіше концентрація становила 5 мл/ммоль. В певних випадках використовувались метанол або ізопропанол. Примітка 3: В певних випадках реакційну суміш нагрівали при 80°C або використовували рециркуляцію.

- Загальна методика G: Гідроліз акрилового ефіру, щоб отримати акрилову кислоту.

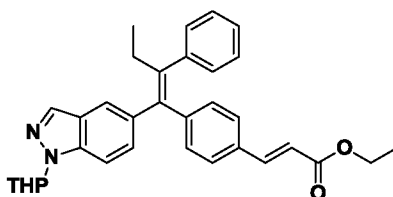


Водний розчин LiOH (2-20 екв.; Примітка 1) додали до розчину відповідного ефіру (1,0 екв.) в етанолі/тетрагідрофурані (1:1, 10 мл/ммоль; Примітка 2) при кімнатній температурі, і суміш перемішували впродовж 4-24 годин (до завершення реакції за даними ТШХ або РХМС). Розчин HCl (1М водний) додавали, доки pH не став 3 (Примітка 3). Суміш розвели водою і екстрагували етилацетатом (чи дихлорметаном, або ефіром). Органічний шар промили водою, потім розсолон, висушили, профільтрували, концентрували і очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі або препаративної ВЕРХ, щоб отримати бажану акрилову кислоту.

Примітка 1: Найчастіше використовували 2М розчин водного LiOH або LiOH розчиняли в мінімальній кількості води. В певних випадках використовували NaOH або KOH. Примітка 2: В певних випадках використовувався єдиний розчинник (етанол, діоксан або тетрагідрофуран). Примітка 3: Використовувались альтернативні методики обробки, включаючи: i) використання насиченого NH₄Cl замість водного HCl і ii) видалення органічного розчинника за допомогою ротаційного випаровування перед гасінням кислоти.

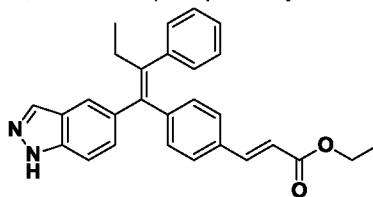
Приклад 28: Приготування Сполуки 1: (Е)-Етил 3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату

Етап 1: (Е)-Етил 3-(4-((Е)-2-феніл-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



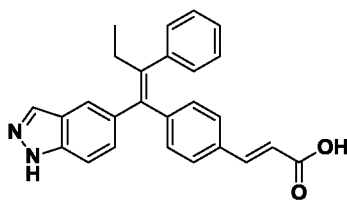
Розчин 5-(бут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазолу (2,5 г; 9,83 ммоль, Проміжний продукт 3), йодобензолу (6 г; 29,5 ммоль), (Е)-4-(3-етокси-3-оксипроп-1-ен-1-іл)феніл)боронової кислоти (6,49 г; 29,5 ммоль), K₂CO₃ (4,08 г; 29,5 ммоль) і N,N -диметилформаміду/води (2:1, 492 мл) піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/N₂, а потім нагрівали при 45°C до отримання гомогенного розчину. Додали розчин Pd(PhCN)₂Cl₂ (38 мг, 0,098 ммоль) в N,N -диметилформаміді (0,5 мл). Отриману суміш перемішували при 45°C впродовж ночі. Після завершення реакції реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, погасили водою (500 мл) і екстрагували етилацетатом (35 × 00 мл). Об'єднану органіку промили водою, потім розсолон, висушили над сульфатом натрію, профільтрували і концентрували, щоб отримати неочищений продукт. Цей неочищений матеріал було очищено за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-50 % етилацетату в гексанах з отриманням титульної сполуки у вигляді майже білої піни (3,71 г). РХМС: 423 [(M-THP+H)+H]⁺.

Етап 2: (Е)-Етил 3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл) акрилат



До розчину (Е)-етил 3-(4-((Е)-2-феніл-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату (3,5 г; 6,9 ммоль) в етиловому спирті (69 мл) додали HCl (6 мл, 2М в діетиловому ефірі) при кімнатній температурі. Отриману суміш потім нагрівали при 70°C впродовж 2 годин. Після завершення реакції суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували, щоб отримати неочищений продукт. Цей неочищений матеріал було очищено за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-100 % етилацетату в гексанах з отриманням майже білої твердої речовини (2,5 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,10 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,39 (d, 2H), 7,27-7,11 (m, 6 H), 6,89 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 4,20 (q, 2H), 2,43 (q, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,87 (t, 3H); РХМС: 423 (M+H)⁺.

Приклад 29: Приготування Сполуки 2: (Е)-3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота

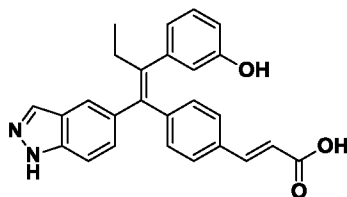


До розчину (Е)-етил 3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату (2,5 г; 5,9 ммоль; Сполука 1) в THF-EtOH (1:1, 59 мл), додали водний розчин LiOH (2,8 г; 118 ммоль; розчинений в мінімальній кількості води) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували впродовж ночі. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Після завершення реакції додавали 1N водну HCl, доки pH не став рівним 3. Потім суміш розвели водою і екстрагували етилацетатом (32 × 00 мл). Об'єднані органічні шари промили водою, потім розсолом, висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували, щоб мати неочищений продукт. Цей неочищений матеріал було очищено за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-20 % метанолу в дихлорметані, щоб отримати титульну сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (1,9 г). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,11 (s, 1H), 12,30 (br, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,29-7,11 (m, 6 H), 6,88 (d, 2H), 6,37 (d, 1H), 2,44 (q, 2H), 0,87 (t, 3H); РХМС: 395 (M+H)⁺.

Сполуки від 3 до 89 були приготовлені з проміжних продуктів алкініл-індазолу за загальними методиками С, F і G. Ці проміжні продукти алкініл-індазолу були i) описаними тут або були ii) приготовлені з відомих або комерційно доступних гало-індазолів за загальними методиками А і В.

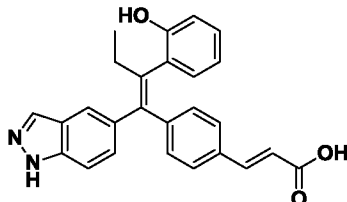
Сполуки від 90 до 92 є проміжними продуктами синтезу Сполук 3, 12 і 13.

Приклад 30: Приготування Сполуки 93: (Е)-3-(4-((Е)-2-(3-гідроксифеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота



В 10-мл колбу для відділення, оснащену магнітною мішалкою, резиною перегородкою і впуском для N₂, помістили (Е)-3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-(3-метоксифеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилову кислоту (30 мг, 0,07 ммоль, Сполука 5) і DCM (1,4 мл). Цей розчин охолодили до 0°C в льодяній ванні. Потім краплями за допомогою шприца додали BBr₃ (88 мг, 0,35 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години. Після завершення реакції суміш погасили метанолом (5 мл) при 0°C. Отриману суміш концентрували під зниженим тиском, щоб мати неочищений продукт, який було безпосередньо очищено за допомогою колонки С-18 з оберненою фазою з використанням 40-100 % ацетонітрилу у воді в присутності 0,1 % TFA, щоб отримати титульну сполуку у вигляді майже білої твердої речовини (11 mg). ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,11 (s, 1H), 12,32 (br, 1H), 9,23 (s, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,62 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 3H), 7,12 (d, 1H), 7,00 (t, 1H), 6,90 (d, 2H), 6,59-6,53 (m, 3H), 6,36 (d, 1H), 2,37 (q, 2H), 0,89 (t, 3H); РХМС: 411 (M+H)⁺.

Приклад 31: Приготування Сполуки 94: (Е)-3-(4-((Е)-2-(2-гідроксифеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота



В 10-мл колбу для відділення, оснащену магнітною мішалкою, резиною перегородкою і впуском для N₂, помістили (Е)-етил 3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-(2-метоксифеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат (145 мг, 0,32 ммоль, проміжний продукт синтезу Сполуки 12) в DCM (6 мл). Цей розчин охолодили до -78°C у ванні IPA/сухий лід. Потім краплями за допомогою шприца додали BBr₃ (241 мг, 0,96 ммоль). Реакційну суміш поступово за 1 годину нагріли до 0°C for. Після завершення реакції суміш погасили метанолом (5 мл) при 0°C. Отриману суміш концентрували під зниженим тиском, щоб мати неочищений продукт. Потім цей неочищений

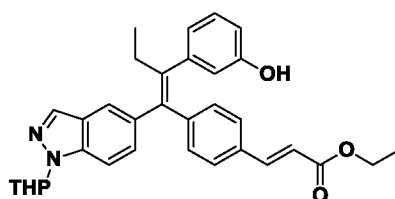
продукт розчинили в THF-EtOH (1:1, 6 мл) і додали водний LiOH (0,15 г; 6,4 ммоль) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували при цій температурі впродовж ночі. Реакцію контролювали за допомогою РХМС. Після завершення реакції додавали 1N водну HCl, доки pH не став рівним 3. Потім суміш розвели водою і екстрагували етилацетатом (31 × 00 мл).
 5 Об'єднані органічні шари промили водою (100 мл), потім розсолон (50 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували, щоб мати неочищений продукт. Цей неочищений матеріал очищено за допомогою колонки C-18 з оберненою фазою з використанням 40-100 % ацетонітрилу у воді в присутності 0,1 %, TFA щоб отримати титульну сполуку. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,07 (s, 1H), 12,34 (br, 1H), 9,33 (br, 1H), 8,08 (d, 1H),
 10 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,15 (dd, 1H), 7,00-6,94 (m, 3H), 6,81-6,76 (m, 2H), 6,57 (dt, 1H), 6,34 (d, 1H), 2,43-2,30 (m, 2H), 0,88 (t, 3H); РХМС: 411 (M+H)⁺.

(IPA = ізопропанол)

Сполуку 95 було приготовлено за методикою, описаною для Сполуки 94.

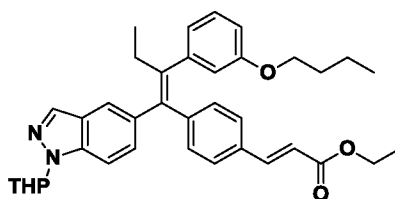
Приклад 32: Приготування Сполуки 96: (E)-3-(4-((E)-2-(3-бутоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота

Етап 1: (E)-Етил 3-(4-((E)-2-(3-гідроксифеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



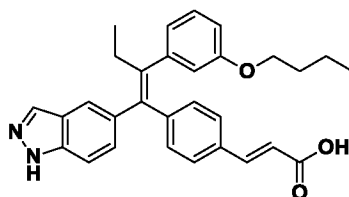
Титульну сполуку було приготовлено з Проміжного продукту 3, 3-йодофенолу і (E)-(4-(3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл)феніл)боронової кислоти за загальною методикою С.

Етап 2: (E)-Етил 3-(4-((E)-2-(3-бутоксифеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



Калію карбонат (53 мг, 0,38 ммоль) додали до (E)-етил 3-(4-((E)-2-(3-гідроксифеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл) акрилату (101 мг, 0,19 ммоль) в CH₃CN (1 мл). Після перемішування впродовж 15 хвилин, додали йодобутан (24 мкл, 0,21 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 15 годин. Додали додаткову кількість йодобутану (24 мкл, 0,21 ммоль) і перемішували реакційну суміш при 60°C 10 годин, а потім при кімнатній температурі 48 годин. Реакційну суміш розвели дихлорметаном і профільтрували через целіт. Фільтрат концентрували і очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % EtOAc в гексанах), щоб мати 97 мг (E)-етил 3-(4-((E)-2-(3-бутоксифеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл) акрилату у вигляді білої піни. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ (8,12 (s, 1H), 7,73 (d, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,49 (d, 1H), 7,41 (d, 2H), 7,24 (dd, 1H), 7,12 (t, 1H), 6,91 (d, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,67-6,72 (m, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,86 (d, 1H), 4,15 (q, 2H), 3,86-3,94 (m, 1H), 3,72-3,80 (m, 3H), 2,38-2,46 (m, 3H), 1,96-2,10 (m, 2H), 1,70-1,82 (m, 1H), 1,52-1,63 (m, 4H), 1,31-1,37 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,85-0,92 (m, 6H); РХМС: 495 [(M-THP+H)+H]⁺.

Етап 3: (E)-3-(4-((E)-2-(3-бутоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота



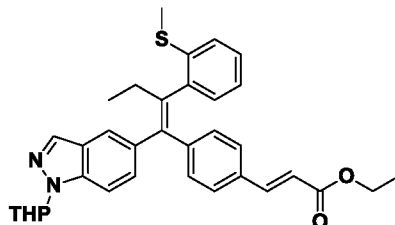
Титульну сполуку було приготовлено з (E)-етил 3-(4-((E)-2-(3-бутоксифеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату за загальними методиками F і G. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 13,11 ((bs, 1H), 12,33 (bs, 1H), 8,08 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,10-7,17 (m, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,66-6,72 (m, 2H), 6,37 (d,

1H), 3,78 (t, 2H), 2,43 (q, 2H), 1,52-1,60 (m, 2H), 1,29-1,38 (m, 2H), 0,85-0,92 (m, 6H); PXMC: 467 (M+H)⁺.

Сполуку 97 було приготовлено за методикою, описаною для Сполуки 96.

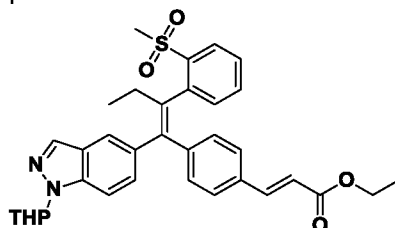
Приклад 33: Приготування Сполуки 98: (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-(2-(метилсульфоніл)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота

Етап 1: (E)-Етил 3-(4-((E)-2-(2-(метилтіо)феніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



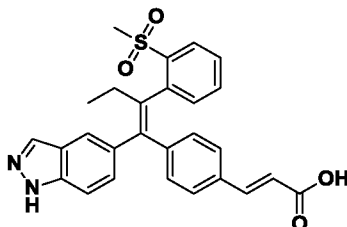
Титульну сполуку було приготовлено з Проміжного продукту 3, 2-йодотіоанізоли, і (E)-4-(3-етокси-3-оксопроп-1-ен-1-іл)феніл)боронової кислоти за загальною методикою С. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72-7,65 (m, 1H), 7,44 (d, 1H), 7,35 (d, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,22-7,11 (m, 3H), 7,09-7,03 (m, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,44 (d, 1H), 5,85 (dd, 1H), 4,13 (q, 2H), 3,94-3,83 (m, 1H), 3,80-3,68 (m, 1H), 2,47-2,27 (m, 6H), 2,09-1,93 (m, 2H), 1,83-1,69 (m, 1H), 1,67-1,52 (m, 2H), 1,20 (t, 3H), 0,88 (t, 3H).

Етап 2: (E)-Етил 3-(4-((E)-2-(2-(метилсульфоніл)феніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



Калію пероксимоносульфат (521 мг, 0,85 ммоль) додали до суспензії (E)-етил 3-(4-((E)-2-(2-(метилтіо)феніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл) феніл)акрилату (156 мг, 0,28 ммоль) в MeOH:H₂O (1:1, 6 мл) при кімнатній температурі, і впродовж ночі перемішували отриману реакційну суміш. Додали DCM і воду і розділили шари. Водний шар промили DCM (x 2). Органічні шари об'єднали, промили водою, промили розсоллом, висушили над Na₂SO₄, профільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-50 % етилацетату в гексані, щоб мати титульну сполуку. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 8,15 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,77-7,71 (m, 2H), 7,49-7,46 (m, 3H), 7,41-7,31 (m, 4H), 7,01 (d, 2H), 6,45 (d, 1H), 5,87 (dd, 1H), 4,12 (q, 2H), 3,92-3,85 (m, 1H), 3,82-3,69 (m, 1H), 2,93 (s, 3H), 2,46-2,27 (m, 2H), 2,09-1,97 (m, 3H), 1,85-1,67 (m, 1H), 1,63-1,51 (m, 2H), 1,18 (t, 3H), 0,83 (t, 3H). PXMC: 501 [(M-THP+H)+H]⁺.

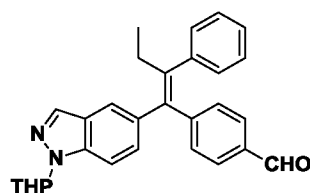
Етап 3: (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-(2-(метилсульфоніл)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота



Титульну сполуку було приготовлено з (E)-етил 3-(4-((E)-2-(2-(метилсульфоніл) феніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату за загальними методиками F і G. ¹H ЯМР (DMSO-d₆, 300 МГц): δ 13,14 (br s, 1H), 12,29 (br s, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,92 (dd, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,66-7,54 (m, 2H), 7,53-7,44 (m, 2H), 7,42-7,33 (m, 3H), 7,26 (dd, 1H), 7,01 (d, 2H), 6,34 (d, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,42-2,30 (m, 2H), 0,83 (t, 3H); PXMC: 473 (M+H)⁺.

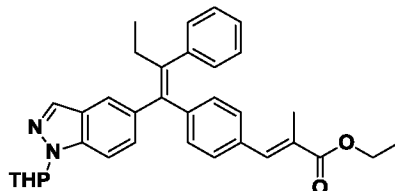
Приклад 34: Приготування Сполуки 99: (E)-3-(4-((E)-1-(1H-Індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)-2-метилакрилова кислота

Етап1: (E)-4-(2-Феніл-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)бензальдегід



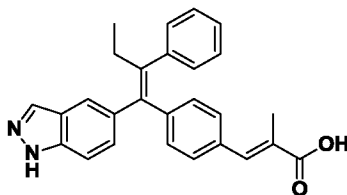
Титульну сполуку було приготовлено з Проміжного продукту 3, йодобензолу, і (4-формілфеніл)боронової кислоти за загальною методикою С. РХМС: 353 [(M-THP+H)+H]⁺.

Етап 2: (Е)-Етил 2-метил-3-(4-((Е)-2-феніл-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



До суспензії NaH (80 мг, 2 ммоль, 60 % дисперсія в мінеральній олії) в THF (10 мл) при 0°C додали етил 2-(диетоксифосфорил)пропаноат (0,36 г; 1,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C впродовж 1 години, після чого додали розчин (Е)-4-(2-феніл-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)бензальдегіду (0,44 г, 1 ммоль) в THF. Отриману суміш поступово нагріли до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Реакційну суміш погасили насиченим розчином амонію хлориду і екстрагували з використанням EtOAc (21 × 00 мл). Об'єднані органічні шари промили водою, розсоллом, висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували, щоб мати неочищений матеріал у вигляді блідо-жовтої олії. РХМС: 437 [(M-THP+H)+H]⁺.

Етап 3: (Е)-3-(4-((Е)-1-(1Н-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)-2-метилакрилова кислота

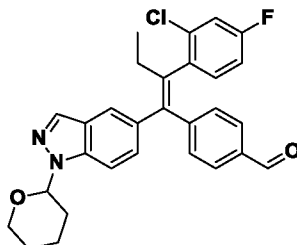


Титульну сполуку було приготовлено з (Е)-етил 2-метил-3-(4-((Е)-2-феніл-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату за загальними методиками F і G. ¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 13,11 (s, 1H), 12,55 (br, 1H), 8,08 (d, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,53 (d, 1H), 7,42 (d, 1H), 7,21-7,11 (m, 8H), 6,90 (d, 2H), 2,40 (q, 2H), 1,92 (d, 3H), 0,87 (t, 3H); РХМС: 409 (M+H)⁺.

Сполуки від 100 до 109 були приготовлені з відповідної боронової кислоти або фосфонату за методиками, описаними для Сполуки 99, або за загальними методиками С, Е, F і G.

Приклад 35: Приготування Сполуки 110: (Е)-Етил 3-(4-((Е)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату гідрохлорид

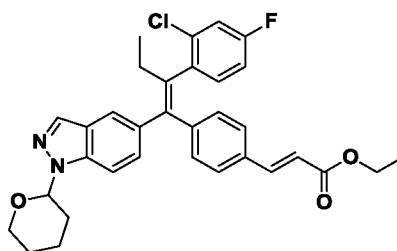
Етап 1: (Е)-4-(2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)бензальдегід



У колбу з круглим дном, оснащену магнітною мішалкою, зворотним конденсатором, внутрішнім термометром і впуском для N₂, помістили 5-(бут-1-ин-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол (50,0 г, 197 ммоль; Проміжний продукт 3), bis(пінаcolato)дибор (50,4 г, 199 ммоль), і безводний 2-метилтетрагідрофуран (393 мл), а потім Pt(PPh₃)₄ (1,83 г; 1,5 ммоль). Цю суміш піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/N₂, нагрівали при 83°C (внутрішня температура; олійна ванна при 95°C) впродовж 5 годин в атмосфері N₂, після чого дали охолонути до кімнатної температури. Додали 2-метилтетрагідрофуран (393 мл), цезію

карбонат (128,1 г, 393 ммоль) і воду (11,8 мл, 1,5 % о/о), і охолодили реакційну суміш до 4°C. Додали 4-йодобензальдегід (45,6 г, 197 ммоль) і $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (6,90 г; 9,8 ммоль), і реакційну піддали дегазації з використанням трьох циклів вакуум/ N_2 . Суміші дали нагрітись до кімнатної температури і перемішували впродовж ночі. Додали водний розчин KOH (4М, 275 мл, 1100 ммоль) і 2-хлор-4-фторйодобензол (70,6 г; 275 ммоль). Реакційну суміш піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/ N_2 , нагрівали при 75 °C (внутрішня температура; олійна ванна при 90 °C) впродовж 7 годин в атмосфері N_2 , після чого дали охолонути до кімнатної температури. Шари розділились, органічний шар промили розсолем (800 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % етилацетат в гексанах), щоб отримати титульну сполуку (82,6 г, суміш регіоізомерів 7:1) у вигляді блідо-жовтої піни. Дані для основного ізомеру (E)-4-(2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)бензальдегіду: ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 9,82 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,78-7,71 (m, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,43-7,27 (m, 3H), 7,15 (m, 3H), 5,86 (dd, 1H), 3,93-3,85 (m, 1H), 3,79-3,68 (m, 1H), 2,44-2,36 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,81-1,67 (m, 1H), 1,63-1,53 (m, 2H), 0,92 (t, 3H); PXMC : 405 [(M-THP+H)+H] $^+$.

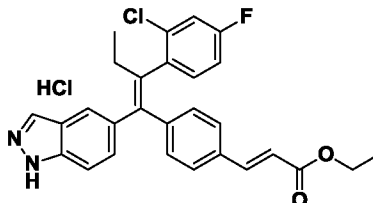
Етап 2: (E)-Етил 3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



У колбу з круглим дном, оснащену магнітною мішалкою, крапельною лійкою і впуском для N_2 , помістили (E)-4-(2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)бензальдегід (82,6 г; 169 ммоль), триетилфосфоноацетат (40,6 мл; 203 ммоль), літію хлорид (14,5 г; 338 ммоль) і безводний ацетонітрил (338 мл). Реакційну суміш охолодили до 0°C, а потім піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/ N_2 . Краплями за 35 хвилин додали розчин DBU (27,8 мл; 186 ммоль) в ацетонітрилі (60 мл), після чого льодяну ванну видалили. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години, концентрували, а потім поділили між дихлорметаном (250 мл) і H_2O (250 мл). Шари розділили, органічний шар промили розсолем (400 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували. Неочищений продукт пропустили через колонку з силікагелем (300 г, 20 % етилацетат в гексанах) і концентрували, щоб отримати титульну сполуку (89,6 г) у вигляді блідо-жовтої піни. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,50-7,33 (m, 6H), 7,27 (dt, 1H), 7,14 (dt, 1H), 6,95 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,78-3,70 (m, 1H), 2,45-2,34 (m, 3H), 2,06-1,95 (m, 2H), 1,78-1,67 (m, 1H), 1,62-1,53 (m, 2H), 1,19 (t, 3H), 0,90 (t, 3H); PXMC : 475 [(M-THP+H)+H] $^+$.

(DBU = діазабіциклоундецен)

Етап 3: (E)-Етил 3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату гідрохлорид

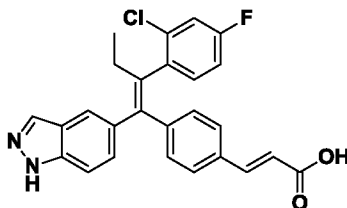


У колбу з круглим дном, оснащену магнітною мішалкою, помістили (E)-етил 3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл) феніл)акрилат (255,9 г; 457,8 ммоль) і розчин HCl (732 мл, 1,25 М в етиловому спирті). Реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 2,5 годин, дали охолонути до кімнатної температури, а потім концентрували до помаранчевого гелю. Додали *tert*-бутил метиловий ефір (2,3 л). Після перемішування впродовж 5 хвилин тверді речовини почали осідати. Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години, а потім профільтрували. Тверді речовини промили з використанням MTBE (700 мл) і висушили, щоб отримати титульну сполуку (193 г) у вигляді майже білої твердої речовини. ^1H ЯМР (DMSO-d_6): δ 8,11 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,50 (m, 2H),

7,45-7,33 (m, 4H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 4,14 (q, 2H), 2,38 (q, 2H), 1,19 (t, 3H), 0,90 (t, 3H); РХМС: 475 (M+H)⁺.

(МТВЕ = метил-трет-бутиловий ефір)

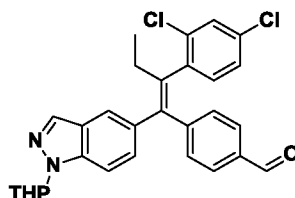
Приклад 36: Приготування Сполуки 111: (Е)-3-(4-((Е)-2-(2-Хлор-4-фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота



У колбу з круглим дном, оснащену магнітною мішалкою, помістили (Е)-етил 3-(4-((Е)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату гідрохлорид (198,5 г; 388 ммоль; Сполука 110) і етиловий спирт (517 мл). Додали розчин LiOH (27,9 г; 1164 ммоль) у воді (388 мл), і суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі. Етиловий спирт видалили за допомогою ротаційного випаровування, а розчин, що залишився, охолодили до 0°C і підкислили 2М водною HCl до pH 3. Додали дихлорметан (500 мл), суміш перемішували, а потім розділили шари. Органічний шар промили водою, промили розсолем, висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували. Неочищений продукт пропустили через колонку з силікагелем (800 г, 5 % MeOH в DCM) і концентрували. Потім продукт розчинили в DCM (400 мл) і додали ацетонітрил (500 мл). Приблизно 200 мл DCM видалили за допомогою ротаційного випаровування (тверді речовини почали осідати). Додали ацетонітрил (550 мл), потім воду (25 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 2 години. Розчинник злили, після чого додали ацетонітрил:DCM (10:1; 550 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 1,5 години, розчинник знову злили, а потім знову додали ацетонітрил:DCM (10:1; 550 мл). Суміш знову перемішували при кімнатній температурі 1,5 години, після чого профільтрували. Тверді речовини ресуспендували в ацетонітрилі:DCM (10:1; 550 мл), перемішували при кімнатній температурі 1,5 години, профільтрували і промили, щоб отримати титульну сполуку (123,9 г) у вигляді майже білого порошку. ¹H ЯМР (DMSO-d₆): δ (13,12 (s, 1H), 12,34 (br, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,56 (d, 1H), 7,44-7,33 (m, 5H), 7,21-7,10 (m, 2H), 6,96 (d, 2H), 6,38 (d, 1H), 2,34 (q, 2H), 0,90 (t, 3H); РХМС: 447 (M+H)⁺.

Приклад 37: Приготування Сполуки 112: (Е)-Етил 3-(4-((Е)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат

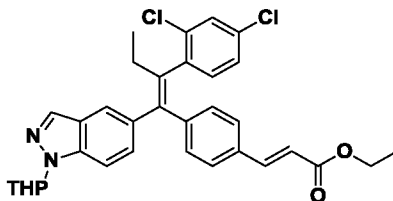
Етап 1: (Е)-4-(2-(2,4-Дихлорфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)бензальдегід



У колбу з круглим дном, оснащену магнітною мішалкою, зворотним конденсатором і впуском для N₂, помістили 5-(бут-1-ін-1-іл)-1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол (20,0 г; 78,6 ммоль; Проміжний продукт 3), bis(пінаколато)дибор (20,17 г; 79,4 ммоль), tetrakis(трифенілфосфін)платину (0) (0,98 г; 0,8 ммоль) і безводний 1,4-діоксан (160 мл). Цю суміш піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/N₂ і переганяли впродовж 4 годин. Потім розчину дали охолонути до кімнатної температури і додали 4-йодобензальдегід (18,25 г; 78,6 ммоль), trans-дихлор(трифенілфосфін)паладій (II) (5,52 г; 7,9 ммоль), цезію карбонат (51,24 г; 157,3 ммоль) і 1,4-діоксан (160 мл). Цю суміш піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/N₂, після чого додали воду (4,7 мл). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі 6 годин. Додали 2,4-дихлорйодобензол (12,8 мл; 94,4 ммоль) і 6М водний KOH (62,9 мл), і суміш піддали дегазації з використанням трьох циклів вакууму/N₂ і переганяли впродовж 4 годин. Після завершення реакції реакційну суміш профільтрували через прокладку з целіту/кремнезему і промили EtOAc. Фільтрат промили водою (600 мл), промили розсолем (300 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % етилацетат в гексанах), щоб отримати титульну сполуку (27,2 г, суміш регіоізомерів 7:1) у вигляді жовтої піни. Дані для основного регіоізомера: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 9,83 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,77 (d, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,65 (d, 2H), 7,53 (d, 1H), 7,41-7,36

(m, 2H), 7,31-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, 2H), 5,86 (dd, 1H), 3,92-3,86 (m, 1H), 3,78-3,71 (m, 1H), 2,47-2,38 (m, 3H), 2,10-1,96 (m, 2H), 1,81-1,71 (m, 1H), 1,64-1,58 (m, 2H), 0,94 (t, 3H); РХМС: 421 [(M-THP+H)+H]⁺.

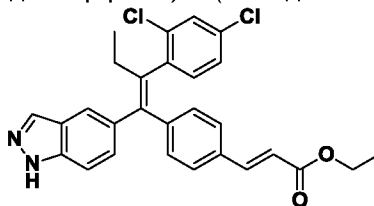
Етап 2: (Е)-Етил 3-(4-((Е)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



У колбу з круглим дном, оснащену магнітною мішалкою, резиною перегородкою і впуском для N₂, помістили (Е)-4-(2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)бензальдегід (26,7 г; 52,8 ммоль), триетилфосфоноацетат (12,7 мл; 63,4 ммоль), літію хлорид (4,53 г; 105,7 ммоль) і безводний ацетонітрил (106 мл). Повільно краплями додали через крапельну лійку розчин DBU (8,7 мл; 58,1 ммоль) в АСН (27 мл). Отриману суміш перемішували при кімнатній температурі 4 години. Після завершення реакції реакційну суміш концентрували і повторно розчинили в DCM. Цей розчин промили водою (300 мл), промили розсоллом (250 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-20 % етилацетат в гексанах), щоб отримати титульну сполуку (29,0 г) у вигляді блідо-жовтої піни. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,14 (s, 1H), 7,75 (d, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,54 (d, 1H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,37-7,35 (m, 2H), 7,29-7,26 (m, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,48 (d, 1H), 5,86 (dd, 1H), 4,14 (q, 2H), 3,91-3,86 (m, 1H), 3,77-3,71 (m, 1H), 2,48-2,35 (m, 3H), 2,06-1,96 (m, 2H), 1,78-1,71 (m, 1H), 1,62-1,55 (m, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,90 (t, 3H); РХМС: 491 [(M-THP+H)+H]⁺.

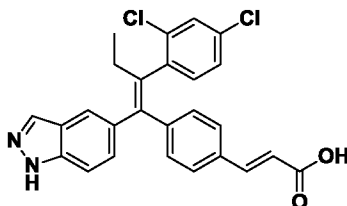
(ACN = ацетонітрил)

Етап 3: (Е)-Етил 3-(4-((Е)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



Розчин HCl (5,0 мл, 2,0 М в діетиловому ефірі) додали до розчину (Е)-етил 3-(4-((Е)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1-(тетрагідро-2Н-піран-2-іл)-1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл) феніл)акрилату (3,0 г; 5,2 ммоль) в етиловому спирті (25 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш нагрівали при 70°C 2 години. Після завершення реакції суміш охолодили до кімнатної температури і концентрували, щоб отримати блідо-жовту тверду речовину. Цей неочищений матеріал розчинили в DCM і промили водою (50 мл), промили розсоллом (50 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-100 % етилацетат в гексанах), щоб отримати титульну сполуку (2,37 г) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. ¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 8,14 ((s, 1H), 8,11 (s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,58-7,52 (m, 2H), 7,48 (d, 1H), 7,43 (d, 2H), 7,36-7,32 (m, 2H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,49 (d, 1H), 4,15 (q, 2H), 2,39 (q, 2H), 1,22 (t, 3H), 0,90 (t, 3H); РХМС: 491 (M+H)⁺.

Приклад 38: Приготування Сполуки 113: (Е)-3-(4-((Е)-2-(2,4-Дихлорфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота



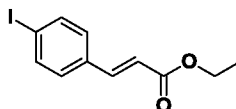
Розчин LiOH (0,23 г; 9,6 ммоль) у воді (3,2 мл) додали до розчину (Е)-етил 3-(4-((Е)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1Н-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату (2,37 г; 4,8 ммоль; Сполука 112) в EtOH (20 мл) при кімнатній температурі. Отриману суміш перемішували впродовж ночі. Після завершення реакції додавали 1N водну HCl, доки рН не досяг значення 3. Цю суміш розвели водою і екстрагували етилацетатом (2 x 25 мл). Об'єднані органічні шари промили водою (50

мл), промили розсоллом (50 мл), висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували. Неочищений продукт очистили за допомогою колонки для препаративної ВЕРХ зі зворотною фазою з використанням 80-95 % ацетонітрилу у воді в присутності 0,1 % TFA, щоб отримати титильну сполуку (1,3 г) у вигляді майже білої твердої речовини. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ (13,11 (s, 1H), 12,36 (br, 1H), 8,11 (d, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,57-7,53 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 5H), 7,19 (dd, 1H), 6,97 (d, 2H), 6,39 (d, 1H), 2,39 (q, 2H), 0,90 (t, 3H); РХМС: 463 (M+H)⁺.

Сполуки від 114 до 139 були приготовлені з проміжних продуктів алкініл-індазолу за загальними методиками D, E, F і G. Ці проміжні продукти алкініл-індазолу або і) описані тут, або ii) були приготовлені з відомих або комерційно доступних гало-індазолів за загальними методиками A і B.

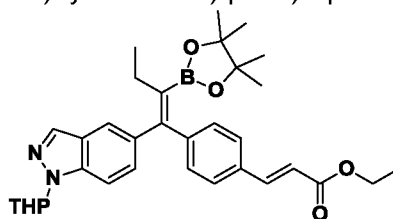
Приклад 39: Приготування Проміжного продукту 45: (E)-Етил 3-(4-((Z)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат

Етап 1: (E)-Етил 3-(4-йодофеніл)акрилат



N-Йодосукцинімід (2,5 г; 11 ммоль) додали до суспензії 4-(E-3-етокси-3-оксо-1-пропен-1-іл)фенілборонової кислоти (2,2 г; 10 ммоль) в CH₃CN (50 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш покрили фольгою, перемішували ~26 годин, а потім розвели EtOAc. Отриману суміш промили водою (2 x 100 мл), промили натрію тіосульфатом (100 мл), висушили (MgSO₄), профільтрували і концентрували. Неочищений матеріал очистили за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (0-50 % EtOAc в гексанах), щоб отримати 2,6 г (E)-етил 3-(4-йодофеніл)акрилату у вигляді жовтої олії. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 7,79 (d, 2H), 7,60 (d, 1H), 7,53 (d, 2H), 6,68 (d, 1H), 4,19 (q, 2H), 1,26 (t, 3H); РХМС: 303 (M+H)⁺.

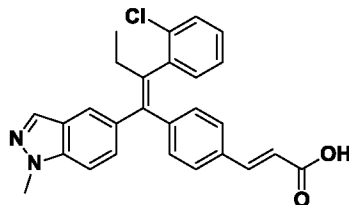
Етап 2: (E)-Етил 3-(4-((Z)-1-(1-(тетрагідро-2H-піран-2-іл)-1H-індазол-5-іл)-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат



Титильну сполуку було приготовлено з Проміжного продукту 3 і (E)-етил 3-(4-йодофеніл)акрилату за загальною методикою D, Етапи 1-2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ (8,09 (s, 1H), 7,70 (d, 1H), 7,58-7,63 (m, 3H), 7,49 (s, 1H), 7,11 (d, 3H), 6,58 (d, 1H), 5,84 (dd, 1H), 4,18 (q, 2H), 3,86-3,91 (m, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,36-2,48 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 2H), 1,95-2,08 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,56-1,62 (m, 2H), 1,25 (t, 3H), 1,12 (s, 12H), 1,01 (t, 3H); РХМС: 473 [(M-THP+H)+H]⁺.

Сполуки від 140 до 144 були приготовлені з Проміжного продукту 45 за загальними методиками D (Етап 3; модифікація з K₂CO₃), F і G.

Приклад 40: Приготування Сполуки 145: (E)-3-(4-((E)-2-(2-Хлорфеніл)-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилово кислота

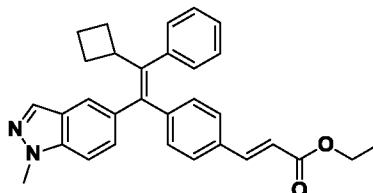


До суміші (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилової кислоти (80 иг, 0,19 ммоль; Сполука 14) і Cs₂CO₃ (0,15 г; 0,46 ммоль) в DMF (3,8 мл) при кімнатній температурі, додали йодометан (65 мг, 0,46 ммоль). Цю суміш перемішували при кімнатній температурі впродовж ночі, розвели водою, екстрагували EtOAc і концентрували, щоб отримати (E)-метил 3-(4-((E)-2-(2-хлор)-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат. Цей залишок повторно розчинили в THF-MeOH (3,8 мл) і додали водний розчин LiOH (89 мг, 3,7 ммоль; розчинили мінімальній кількості води) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, погасили 1N HCl, екстрагували EtOAc, висушили над натрію сульфатом, профільтрували і концентрували, щоб отримати неочищений матеріал. Цей

неочищений матеріал очистили на колонці RP-C18 з використанням 50-100 % ацетонітрилу у воді в присутності 0,1 % TFA, щоб мати титульну сполуку. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 12,28 (s, 1H), 8,07 (s, 1H), 7,67-7,64 (m, 2H), 7,48-7,11 (m, 8H), 6,95 (d, 2H), 6,35 (d, 1H), 4,05 (s, 3H), 2,36 (q, 2H), 0,90 (t, 3H). РХМС: 443 (M+H) $^+$.

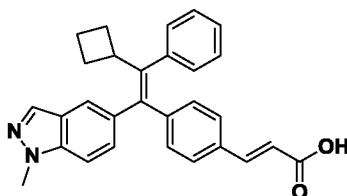
5 Приклад 41: Приготування Сполуки 146: (E)-3-(4-((E)-2-циклобутил-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилова кислота

Етап 1: (E)-Етил 3-(4-((E)-2-циклобутил-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилат



10 Йодометан (80 мг, 0,84 ммоль) додали до суміші (E)-етил 3-(4-((E)-2-циклобутил-1-(1H-індазол-5-yl)-2-фенілвініл)феніл)акрилату (0,25 г; 0,56 ммоль; Проміжний продукт при приготуванні Сполуки 84), K_2CO_3 (0,12 г; 0,84 ммоль) і DMF (5,6 мл) при кімнатній температурі. Реакційну суміш перемішували впродовж ночі, розвели водою і екстрагували EtOAc. Екстракт промили водою, промили розсоллом, висушили над натрію сульфатом, профільтрували, концентрували, а потім очистили на колонці з силікагелем з використанням 0-50 % EtOAc в гексанах, щоб отримати титульну сполуку. РХМС: 463 (M+H) $^+$.

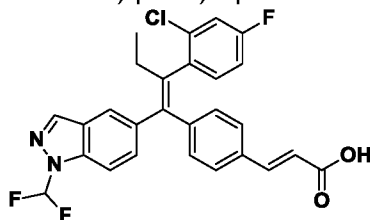
15 Етап 2: (E)-3-(4-((E)-2-циклобутил-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл) феніл)акрилова кислота



20 Титульну сполуку було приготовлено з (E)-етил 3-(4-((E)-2-циклобутил-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилату, як описано в загальній методиці G. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ 12,26 (s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,68-7,61 (m, 2H), 7,37 (d, 1H), 7,31-7,12 (m, 8H), 6,92 (d, 2H), 6,36 (d, 1H), 4,09 (s, 3H), 3,46-3,39 (m, 1H), 1,84-1,76 (m, 4H), 1,63-1,52 (m, 1H), 1,37-1,32 (m, 1H); РХМС: 435 (M+H) $^+$.

25 Сполуку 147 було приготовлено за методикою, описаною для Сполуки 146.

Приклад 42: Приготування Сполуки 148: (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота



30 Розчин (E)-етил 3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилату (105 мг, 0,22 ммоль; вільна основа Сполуки 110) в DMF (1 мл) додали до суспензії натрію гідриду (11 мг, 0,27 ммоль) в DMF (1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі 1 годину, а потім через неї 10 хвилин барботували дифторйодометан. Реакційну суміш нагрівали при 80°C впродовж 3 годин і охолодили до кімнатної температури. Ще 10 хвилин барботували дифторйодометан, і ще 1,5 години нагрівали суміш. Потім реакційну суміш охолодили до кімнатної температури, розвели етилацетатом (50 мл), промили (2 x 25 мл H_2O), висушили (Na_2SO_4) і концентрували під зниженим тиском. Неочищений матеріал очистили на колонці з силікагелем, щоб отримати суміш, що містить бажаний проміжний продукт. РХМС: 525(M+H) $^+$. За загальною методикою G, цей проміжний продукт дав титульну сполуку. ^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 8,91 (s, 1H), 8,17 (t, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,45-7,35 (m, 5H), 7,20 (dd, 1H), 7,15 (dt, 1H), 7,00 (d, 2H), 6,38 (d, 2H), 2,41 (q, 2H), 0,92 (t, 3H); РХМС: 497 (M+H) $^+$.

40 Приклад 43: 3x ERE аналіз за геном-репортером MCF-7

Клітини MCF7 підтримували в RPMI 1640 (живильне середовище, використовується для імунобіологічної діагностики), доповненому 10 % FCS (ембріональна теляча сироватка).

Транскрипційні аналізи виконували шляхом посіву 100 мкл клітин при щільності 250000 клітин/мл в 96-лункові планшети для клітинної культури в RPMI 1640, доповненому 10 % очищеної на активованому вугіллі сироватки, після чого їм давали на прикріплення одну ніч. Клітини тимчасово трансфікувались з використанням Ліпофектину (Life Technologies) у відповідності до протоколу виробника. Потрійні трансфекції здійснювались з використанням 300 нг 3X ERE-TK-Luc (репортерний вектор), 50 нг CMVpRL (вектор нормалізації) і 130 нг pCMX (філер-ДНК). Трансфіковані клітини інкубувались впродовж ночі, після чого їх обробляли лігандом. Для аналізів на властивості агоніста PE сполуки серійно розводились, і 50 мкл сполуки плюс RPMI 1640, доповнене очищеною на активованому вугіллі сироваткою, додавали до цих клітин. Для аналізів на властивості антагоніста PE сполуки серійно розводились, і 50 мкл сполуки з RPMI плюс 17 β -естрадіол, доповнених очищеною на активованому вугіллі сироваткою, додавали до цих клітин. Кінцева концентрація 17 β -естрадіолу, використана в аналізах на властивості антагоніста, становила 0,1 нМ. Після 24-годинної інкубації середовище видаляли, а клітини піддавали лізису в 40 мкл лізисного буферу (25 мМ Tris фосфат, 2 мМ CDTA, 10 % гліцерин, 0,5 % Triton X-100, 2 мМ DTT). Активність люциферази світлячків визначалась відразу після додавання 40 мкл люциферазного буферу (20 мМ трицин, 0,1 мМ EDTA, 1,07 мМ (MgCo₃)₄ Mg(OH)₂ • 5H₂O, 2,67 мМ MgSO₄, 33,3 мМ DTT, 270 мкМ коензиму А, 470 мкМ люциферину, 530 мкМ АТФ). Люцифераза Renilla визначалась після додавання 40 мкл целентеразинового буферу (1,1 М NaCl, 2,2 мМ Na₂ EDTA, 0,22 М K₂HPO₄ (рН 5,1), 0,44 мг/мл BSA, 1,3 мМ NaN₃, 1,43 мкМ целентеразину, кінцеве рН відрегульоване до 5,0).

(DTT = дитіотреїтол; CDTA = циклогексан-trans-1,2-діамінтетраоцтова кислота; EDTA = етилендіамінтетраоцтова кислота)

Приклад 44: Аналіз життєздатності клітин раку молочної залози

Клітини MCF-7 регулювались до концентрації 20000 клітин на мл в RPMI, що містить 10 % FBS і 20 мМ HEPES. 16 мікролітрів клітинної суспензії (320 клітин) додавали до кожної лунки 384-лункового планшету, і клітини інкубували впродовж ночі, щоб дозволити клітинам прикріпитись. Наступного дня одинадцяти-точкове, серійне напівлогарифмічне розведення кожної сполуки додавалось до клітин в 16 мкл при кінцевій концентрації в межах від 0,3 до 0,000003 мкМ. Після п'ятиденної дії сполуки до клітин додавали 16 мкл CellTiter-Glo (Promega, Madison WI) для визначення одиниць відносної люмінесценції (RLU) кожної лунки. CellTiter-Glo, доданий до 32 мкл середовища без клітин, використовувався для отримання фонового значення. Відсоток життєздатності кожного зразка визначався наступним чином: (RLU зразка - RLU фону/RLU необроблених клітин - RLU фону) x 100 = % життєздатності.

Результати визначення життєздатності в додаткових клітинних лініях ER + рак молочної залози, включаючи BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1 і T47D, можуть бути встановлені в аналізах, подібних до Прикладу 44.

Приклад 45: PE- α клітин раку молочної залози в клітинному вестерн аналізі (SP1)

Клітини MCF-7 регулювались до концентрації 200000 клітин на мл в RPMI, що містить 10 % очищеної на активованому вугіллі FBS і 20 мМ HEPES. 16 мікролітрів клітинної суспензії (3200 клітин) додавали до кожної лунки полі-D-лізінового 384-лункового планшету, і клітини інкубували впродовж ночі, щоб дозволити клітинам прикріпитись. Наступного дня одинадцяти-точкове, серійне напівлогарифмічне розведення кожної сполуки додавалось до клітин в 16 мкл при кінцевій концентрації в межах від 0,3 до 0,000003 мкМ. Через 4 або 24 години після додавання сполуки, клітини фіксували (10 % формалін в PBS) впродовж 20 хвилин. Клітини ставали проникними в PBS 0,1 % Triton і блокувались блокуючим буфером LICOR (50 мкл/лунку, 90"). Лунки потім інкубували впродовж ночі при 4°C з моноклональним Ab кроля SP1 (Thermo Scientific), розведеним 1:1000 в блокуючому буфері LICOR/0,1 % Tween-20. Лунки, які були оброблені блокуючим буфером з Tween, але не були оброблені антитілом, використовувались в якості фонового рівня. Лунки промили 0,1 % Tween-20/PBS, а потім інкубували в козячому анти-кролячому IRDyeTM 800CW (LICOR Inc.; 1:1000) і барвнику DRAQ5 DNA (1:2000 для 2 мМ вихідного розчину), розведеному в блокуючому буфері LICOR, який містить 0,1 % Tween-20 і 0,01 % SDS, впродовж 60 хвилин. Клітини промили (50 мкл/лунку, 5" кожна) в 0,1 % Tween-20/PBS. Планшети сканували на інфрачервоній системі для формування зображень LICOR Odyssey. Вимірювали інтегровані інтенсивності в 800 нм каналі і 700 нм каналі для визначення рівнів PE і ДНК, відповідно. Відсоткові рівні PE визначались наступним чином:

(Інтегрована інтенсивність 800 нм зразка/інтегрована інтенсивність 700 нм зразка)/ (Інтегрована інтенсивність 800 нм необроблених клітин/ інтегрована інтенсивність 700 нм необроблених клітин) x 100 = % рівень PE.

Вплив на усталені рівні ER-α в додаткових клітинних лініях PE + рак молочної залози, включаючи BT474, CAMA1, MDA-MB-361, ZR-75-1 і T47D, можуть бути встановлені в аналізах, подібних до Прикладу 45.

Ілюстративні біологічні дані для показових сполук, описаних тут, представлені в наступній таблиці:

Таблиця 7

Сполук а	MCF7 Аналіз життєздатності IC ₅₀	MCF7 Аналіз життєздатності Макс. реакція	PE-α в клітинному вестерн аналізі (SP1) IC ₅₀	PE-α в клітинному вестерн аналізі (SP1) Макс. реакція
1	A	+	A	++
2	A	++	A	++
3	A	++	A	++
4	A	++	A	++
5	A	++	A	++
6	B	++	A	++
7	A	++	A	++
8	B	++	A	++
9	A	++	A	++
10	A	++	A	++
11	A	++	A	++
12	A	++	A	++
13	A	++	A	++
14	A	++	A	++
15	A	++	A	++
16	A	++	A	++
17	A	++	A	++
18	A	++	A	++
19	A	++	A	++
20	A	++	A	++
21	A	++	A	++
22	A	++	A	++
23	A	++	A	++
24	A	++	A	++
25	A	++	A	++
26	A	++	A	++
27	A	++	A	++
28	A	++	A	++
29	A	++	A	++
30	A	++	A	++
31	A	++	A	++
32	A	++	A	++
33	A	++	A	++
34	A	++	A	++
35	A	++	A	++
36	A	++	A	++
37	A	++	A	++
38	B	++	B	++
39	B	++	B	++
40	B	++	B	++
41	A	++	A	++
42	A	++	A	++
43	A	++	A	++
44	A	++	A	++
45	A	++	A	++

Сполука	MCF7 Аналіз життєздатності IC ₅₀	MCF7 Аналіз життєздатності Макс. реакція	PE-α в клітинному вестерн аналізі (SP1) IC ₅₀	PE-α в клітинному вестерн аналізі (SP1) Макс. реакція
46	B	+	B	++
47	A	++	A	++
48	A	++	A	++
49	A	++	A	++
50	A	++	A	++
51	A	++	A	++
52	A	++	A	++
53	A	++	A	++
54	A	++	A	++
55	A	++	A	++
56	A	++	A	++
57	A	++	A	++
58	A	++	A	++
59	A	++	A	++
60	A	++	A	++
61	A	++	A	++
62	A	++	A	++
63	A	++	A	++
64	A	++	A	++
65	A	++	A	++
66	A	++	A	++
67	A	++	A	++
68	A	++	A	++
69	A	++	A	++
70	A	++	A	++
71	A	++	A	++
72	A	++	A	++
73	A	++	A	++
74	A	++	A	++
75	A	++	A	++
76	A	++	A	++
77	A	++	A	++
78	A	++	A	++
79	A	++	A	++
80	B	++	A	++
81	B	++	A	++
82	A	++	A	++
83	A	++	A	++
84	A	++	A	++
85	A	++	A	++
86	A	++	A	++
87	A	++	A	++
88	A	++	A	++
89	A	++	A	++
90	A	+	A	++
91	A	+	-	-
92	A	+	-	-
93	A	++	A	++
94	B	++	A	++
95	A	++	A	++
96	A	++	A	++
97	A	++	A	++
98	A	++	A	++

Сполука	MCF7 Аналіз життєздатності IC ₅₀	MCF7 Аналіз життєздатності Макс. реакція	PE-α в клітинному вестерн аналізі (SP1) IC ₅₀	PE-α в клітинному вестерн аналізі (SP1) Макс. реакція
99	A	++	A	++
100	A	++	A	++
101	A	++	A	++
102	A	++	A	++
103	B	++	A	++
104	B	++	A	++
105	A	++	A	++
106	A	++	A	++
107	B	++	A	++
108	A	++	A	++
109	A	++	A	++
110	A	+	A	++
111	A	++	A	++
112	A	+	A	++
113	A	++	A	++
114	A	++	A	++
115	A	++	A	++
116	A	++	A	++
117	A	++	A	++
118	A	++	A	++
119	A	++	A	++
120	A	++	A	++
121	A	++	A	++
122	A	++	A	++
123	A	++	A	++
124	A	++	A	++
125	A	++	A	++
126	A	++	A	++
127	B	+	B	+
128	A	++	A	++
129	A	++	A	++
130	A	++	A	++
131	B	++	B	++
132	A	++	A	++
133	B	+	B	++
134	A	++	A	++
135	A	++	A	++
136	A	++	A	++
137	A	++	A	++
138	A	++	A	++
139	A	++	A	++
140	A	++	A	++
141	B	++	A	++
142	A	++	A	++
143	B	++	A	++
144	A	++	A	++
145	A	++	A	++
146	A	++	A	++
147	A	++	A	++
148	A	++	A	++

A = окрема IC₅₀ ≤ 100 нМ; B = окрема IC₅₀ > 100 нМ; + = окреме % значення < 40 %; ++ = окреме % значення ≥ 40 %

Приклад 46: Аналіз клітин матки Ішікави з використанням лужної фосфатази

Субконфлюентні клітини Ішікави в T225 інкубували 24 години у вільному від естрогену базальному середовищі (EFBM), яке містило DMEM:Hams' F-12 50:50 вільне від фенолу червоного базальне середовище, яке містить 5 % обробленого завантаженням декстраном вугільним пилом FBS і 20 мМ HEPES. Наступного дня клітини висіяли в EFBM в прозорі 384-лункові планшети при концентрації 2,5 x 10⁵ клітин на мл, 16 мкл на лунку (4000 клітин на лунку). Дванадцятиточкове напівлогарифмічне розведення кожної сполуки здійснювалось в DMSO, а потім розводили в EFBM. Рівний об'єм сполуки в EFBM додавали відразу після висівання клітин, і такі клітини інкубувались впродовж 3 днів. Потім клітини фіксували 5 % формаліном і промивали PBS. Субстрат лужної фосфатази динатрієва сіль 4-нітрофеніл фосфат гексагідрат додали до розчину, який містив 2 мМ MgCl₂, 1 М диетаноламіну, і відрегулювали до pH 9.0. Розчин субстрату додали до клітинних культур (16 мкл на лунку), і виміряли OD405 в спектрофотометрі для багатолункових планшетів, коли при довжині хвилі 405 нм оптична щільність клітин, оброблених 17β-естрадіолом в концентрації в межах 1-30 нМ, досягла 1,0-1,2 оптичних одиниць. Клітини, оброблені тільки DMSO, слугували для визначення фонового рівня. Відсоткова активність в зразках за винятком фону визначається наступним чином: % активність = OD405 зразка/OD405 макс оброблених 17β-естрадіолом клітин x 100.

Приклад 47: Аналіз на життєздатність клітин раку яєчника

Клітини BG-1 регулювались до концентрації 20000 клітин на мл в RPMI, містила 10 % FBS і 20 мМ HEPES. 16 мікролітрів клітинної суспензії (320 клітин) додали до кожної лунки 384-лункового планшета, і клітини інкубували впродовж ночі, щоб дати клітинам прикріпитись. Наступного дня одинадцяти-точкове, серійне напівлогарифмічне розведення кожної сполуки додали до клітин в 16 мкл при кінцевій концентрації в межах 0,3-0,000003 мкМ. Після 5-денної дії сполуки, до клітин додали 16 мкл CellTiter-Glo (Promega, Madison WI), щоб визначити відносні одиниці люмінесценції (RLU) кожної лунки. CellTiter-Glo, доданий до 32 мкл середовища без клітин, використовувався для отримання фонового значення. Відсоткова життєздатність кожного зразка визначалась наступним чином: (RLU зразка - RLU фону/RLU необроблених клітин - RLU фону) x 100 = % життєздатність.

Вплив на життєздатність в додаткових клітинних лініях PE + клітинні лінії раку яєчника, включаючи A1847, SKOV3, SW626 і A2780, можна встановити в аналізах, подібних до Прикладу 47.

Приклад 48: PE-α клітин раку яєчника в клітинному вестерн аналізі

Клітини BG-1 регулювались до концентрації 200000 клітин на мл в RPMI, що містило 10 % очищеної активованим вугіллем FBS і 20 мМ HEPES. 16 мікролітрів клітинної суспензії (3200 клітин) додали до кожної лунки полі-D-лізінового 384-лункового планшета, і клітини інкубували впродовж ночі, щоб дати клітинам прикріпитись. Наступного дня одинадцяти-точкове, серійне напівлогарифмічне розведення кожної сполуки додали до клітин в 16 мкл при кінцевій концентрації в межах 0,3-0,000003 мкМ. Через 4 або 24 години після додавання сполуки клітини фіксували (10 % формалін в PBS) впродовж 20 хвилин. Потім клітини робили проникними в PBS 0,1 % Triton і блокували блокуючим буфером LICOR (50 мкл/лунку, 90"). Потім лунки інкубували впродовж ночі при at 4°C з ER1D5 (Santa Cruz Biotechnology), розведеним 1:100 в блокуючому буфері LICOR/0,1 % Tween-20. Лунки, які були оброблені блокуючим буфером з Tween, але без антитіла, використовувались в якості фонового контролю. Лунки промили 0,1 % Tween-20/PBS, а потім інкубували в козячому анти-мишачому IRDye™ 800CW (LICOR Inc.;1:1000) і барвнику DRAQ5 DNA (1:2000 для 2 мМ основного розчину), розведеному в блокуючому буфері LICOR, який містив 0,1 % Tween-20 і 0,01 % SDS, впродовж 60 хвилин. Клітини промили (50 мкл/лунку, 5" кожно) в 0,1 % Tween-20/PBS. Планшети сканували на інфрачервоній системі формування зображень LICOR Odyssey. Вимірювали інтегровані інтенсивності в 800 нм каналі і 700 нм каналі для визначення рівнів PE і ДНК, відповідно. Відсоткові рівні PE визначали наступним чином:

(Інтегрована інтенсивність 800 нм зразка/інтегровану інтенсивність 700 нм зразка)/ (Інтегровану інтенсивність 800 нм необроблених клітин/ інтегровану інтенсивність 700 нм необроблених клітин) x 100 = % рівень PE.

Вплив на усталені рівні ER-α в додаткових клітинних лініях PE + рак яєчника, включаючи A1847, SKOV3, SW626 і A2780, можна визначити за допомогою аналізів, подібних до Прикладу 48.

Інші клітинні лінії раку, які розглядались для тестування сполук, описаних тут, включають: PE-позитивні клітинні лінії ендометрію (Ішікава, ECC1, HEC-1, EnCa-101) і PE- позитивні клітинні лінії шийки матки (Caski, HeLa, SiHa).

Приклад 49: Модель раку молочної залози; проба на ксенотрансплантаті пухлини (MCF-7)

Гранули уповільненого вивільнення, що містили 0,72 мг 17-β естрадіолу, імплантувались під шкіру мишам пу/пу. Клітини MCF-7 вирощувались в середовищі RPMI, яке містило 10 % FBS при 5 % CO₂, 37°C. Клітини осаджували і ре-суспендували в 50 % RPMI (без сироватки) і 50 % Matrigel при 11 × 10⁷ клітин/мл. Клітини MCF-7 вводились мишам шляхом підшкірної ін'єкції (100мкл/тварину) у правий бік через 2-3 дні після імплантації гранул. Об'єм пухлини (довжина × ширину²/2) контролювали що два тижні. Коли пухлини досягли середнього об'єму ~200 мм³, тварин рандомізували і починали обробку. Тварин обробляли індиферентною основою або Сполукою щоденно впродовж 4 тижнів. Об'єм пухлини і масу тіла контролювали що два тижні протягом всього дослідження. В кінці періоду обробки брали зразки плазми і тканини пухлини для фармакокінетичного і фармакодинамічного аналізів, відповідно.

Приклад 50: Модель раку молочної залози, резистентного до тамоксифену; проба на ксенотрансплантаті пухлини (похідної від MCF-7)

Самок мишей пу/пу (з імплантованими гранулами 17-β естрадіолу; 0,72 мг; 60-денне повільне вивільнення), які носили пухлини MCF-7 (середній об'єм пухлини 200 мм³), лікували тамоксифеном (цитратом) через оральний зонд. Об'єм пухлини (довжина × ширину²/2) і маса тіла контролювались двічі на тиждень. Після суттєвої протипухлинної реакції, коли об'єм пухлини залишався незмінним, очевидний ріст пухлини вперше спостерігався приблизно після 100 днів лікування. Після 120 днів лікування, дозу тамоксифену підвищували. Пухлини, що росли швидко, вважались резистентними до тамоксифену і відбирались для пасажу in vivo в нових тваринах-хазяях. Фрагменти пухлини (~100 мм³/тварину) з резистентних до тамоксифену пухлин імплантували під шкіру в правий бік самок мишей пу/пу (з гранулами 17-β естрадіолу (0,72 мг; 60-денне повільне вивільнення)). Пересаджені пухлини підтримувались під постійним контролем тамоксифену, і об'єм пухлини (довжина × ширину²/2) контролювалась щотижня. Коли об'єм пухлини досягав ~150-250 мм³, тварин рандомізували в лікувальні групи (середній об'єм пухлини 200 мм³) і лікування тамоксифеном припиняли (крім контрольної групи на тамоксифені). Тварин обробляли індиферентною основою або Сполукою щоденно впродовж 4 тижнів. Об'єм пухлини і масу тіла контролювали що двічі на тиждень протягом всього дослідження. В кінці періоду обробки брали зразки плазми і тканини пухлини для фармакокінетичного і фармакодинамічного аналізів, відповідно.

Приклад 51: Модель раку яєчника; проба на ксенотрансплантаті пухлини (BG-1)

Гранули повільного вивільнення (0,72 мг 17-β естрадіолу/60 днів) імплантували під шкіру самкам мишей пу/пу. Клітини BG-1 росли в середовищі DMEM Hams' F-12 50/50, яке містило 10 % FBS, 10 mM натрію пірувату, 10 mM замінних амінокислот, при 5 % CO₂, 37°C. Клітини були осаджені і ресуспендовані в 50 % DMEM Hams' F-12 (без сироватки) і 50 % Matrigel при 51 × 10⁷ клітин/мл. Клітини BG-1 вводили ін'єкцією під шкіру (100 мкл/тварину) на правому боці через 2-3 дні після імплантації гранул. Об'єм пухлини (довжина × ширина²/2) контролювали двічі на тиждень. Коли пухлини досягли середнього об'єму ~250 мм³, тварин рандомізували і почали лікування (обробку). Тварин обробляли індиферентною основою або Сполукою щоденно впродовж 4 тижнів. Об'єм пухлини і масу тіла контролювали двічі на тиждень протягом всього дослідження. В кінці періоду обробки брали зразки плазми і тканини пухлини для фармакокінетичного і фармакодинамічного аналізів, відповідно.

Приклад 52: Мокра вага незрілої матки – режим антагоніста

Самок незрілих щурів CD-IGS (у віці 21 день після доставки) обробляли впродовж трьох днів. Тваринам вводили препарати щоденно впродовж трьох днів. Індиферентну основу або тестову сполуку вводили орально через зонд, а через 15 хвилин вводили оральну дозу 0,1 мг/кг етиніл естрадіолу. На четвертий день, через 24 години після дози, брали зразок плазми для фармакокінетичного аналізу. Відразу після взяття плазми тварин піддавали евтаназії, і матку видаляли і зважували.

Приклад 53: Мокра вага незрілої матки – режим агоніста

Самок нестатевозрілих щурів CD-IGS (у віці 21 день після доставки) обробляли впродовж трьох днів. Тваринам вводили препарати щоденно впродовж трьох днів. Індиферентну основу або тестову сполуку вводили орально через зонд, а через 15 хвилин вводили другу оральну дозу індиферентної основи. На четвертий день, через 24 години після дози, брали зразок плазми для фармакокінетичного аналізу. Відразу після взяття плазми тварин піддавали евтаназії, і матку видаляли і зважували.

Приклад 54: Клінічне дослідження раку молочної залози

Мета: Метою цього дослідження є оцінка ефективності лікування метастатичного раку молочної залози сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю, збір інформації стосовно будь-яких побічних ефектів сполуки формули (I) або її фармацевтично

прийнятної солі і оцінка фармакокінетичних властивостей сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

Втручання: Пацієнтам вводили 1-50 мг/кг сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі на день або двічі на день.

5 Міри виходу: Головна міра виходу: Головною мірою виходу є реакція пухлини пацієнта на сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль та/або контроль пухлинного процесу сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю в якості лікування першої та/або другої лінії у пацієнток з позитивним у відношенні рецепторів естрогену (PE) метастатичного раку молочної залози.

10 Вторинні міри виходу: Вторинними мірами виходу є (а) оцінка побічних ефектів сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі; (b) оцінка фармакокінетичних властивостей сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі; (c) оцінка частки пацієнток, які мають повну або часткову відповідь на лікування або стабільну хворобу на визначений момент часу; (d) оцінка періоду часу до прогресування і загальна виживаність пацієнток, які лікувались сполукою формули (I) або її фармацевтично прийнятною сіллю; і (e) біомаркери, прогностичні у відношенні клінічної відповіді.

20 Докладний опис: Пацієнтам будуть давати сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, орально один раз або двічі на день. Перед кожним циклом введення сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі будуть проводитись фізичне обслідування, аналіз крові і оцінка будь-яких побічних ефектів. Кожні 12 тижнів рак пацієнтки буде оцінюватись повторно з використанням КТ сканування або MPT для визначення того, або спрацьовує лікування. Участь в цьому дослідженні буде тривати доти, доки хвороба прогресує або доки не розвивається неприйнятна токсичність.

Право на участь: Жінки віком 18 років і старші.

25 Критерії включення: Гістологічно або цитологічно підтверджений діагноз інвазивного раку молочної залози, IV стадія хвороби. Щонайменше одне цільове ураження, яке піддається вимірюванню, за визначенням RECIST, яке раніше не лікувалось засобами місцевої терапії. Статус після менопаузи. Позитивний у відношенні PE рак молочної залози. Негативний у відношенні HER2 рак молочної залози. До однієї попередньої гормональної терапії з приводу просунутої або метастатичної хвороби. Загальний стан за ECOG 0-1. Очікувана тривалість життя > 12 тижнів. Адекватна функція печінки і кісткового мозку: АСТ < 2,5 x ULN (верхньої межі норми); білірубін < 1,5 x ULN; загальне число нейтрофілів > 1500/мкл; тромбоцити > 100000/мкл; нормальні РТ (протромбіновий час) і РТТ (частковий тромбoplastиновий час). Щонайменше 2 тижні повинні минути з часу попереднього опромінення і поправки після пов'язаної з лікуванням токсичності.

35 Критерії виключення: Позитивний у відношенні HER2 рак молочної залози. Попередня схема хіміотерапії з приводу метастатичної хвороби. Перенесені або наявні метастази у головний мозок. Одночасне лікування дослідним препаратом. Попередня трансплантація кісткового мозку або стовбурових клітин. Перенесена інша злоякісна хвороба в межах останніх 5 років, не рахуючи вилікувану карциному in situ шийки матки або рак шкіри, що не був меланомаю. Неконтрольована інфекція. Активна кровотеча або перенесена кровотеча, що вимагала переливання крові.

Активна хвороба серця. Серйозна медична або психіатрична хвороба.

Приклад 55: Парентеральна фармацевтична композиція

45 Щоб приготувати парентеральну фармацевтичну композицію, придатну для введення шляхом ін'єкції (підшкірної, внутрішньовенної), 100 мг сполуки формули (I) або водорозчинної солі сполуки формули (I) розчиняють в стерильній воді, а потім змішують з 10 мл 0,9 % стерильного сольового розчину. Цю суміш включають у лікарську форму, придатну для введення шляхом ін'єкції.

50 В іншому варіанті здійснення змішуються наступні інгредієнти, щоб утворити ін'єкційний препарат: 1,2 г сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, 2,0 мл буферного розчину натрію ацетату (0,4 M), HCl (1 N) або NaOH (1 M) (q.s. для бажаного pH), вода (дистильована, стерильна) (q.s. до 20 мл). Всі перелічені інгредієнти, крім води, об'єднують і перемішують, коли необхідно, при легкому нагріванні, коли необхідно. Потім додають достатню кількість води.

Приклад 56: Оральний розчин

Щоб приготувати фармацевтичну композицію для оральної доставки, спочатку готують 20 % розчин пропілену гліколю. До цього додають достатню кількість сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, щоб отримати розчин 20 мг/мл.

60 Приклад 57: Оральна капсула

Щоб приготувати фармацевтичну композицію для оральної доставки, 100-500 мг сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі змішують з крохмалем. Цю суміш включають в оральну лікарську форму, таку як тверда желатинова капсула, що є придатною для орального введення. В іншому варіанті здійснення 100-500 мг сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі поміщають в капсулу розміру 4 або капсулу розміру 1 (з гіпромелози або твердого желатину) і капсулу закривають.

Приклад 58: Оральна таблетка

Таблетку готують шляхом змішування 48 ваг. % сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, 45 ваг. % мікрокристалічної целюлози, 5 ваг. % низько-заміщеної гідроксипропилцелюлози і 2 ваг. % магнію стеарату. Таблетки готуються прямим пресуванням. Загальна вага пресованих таблеток підтримується на рівні 250 -500 мг.

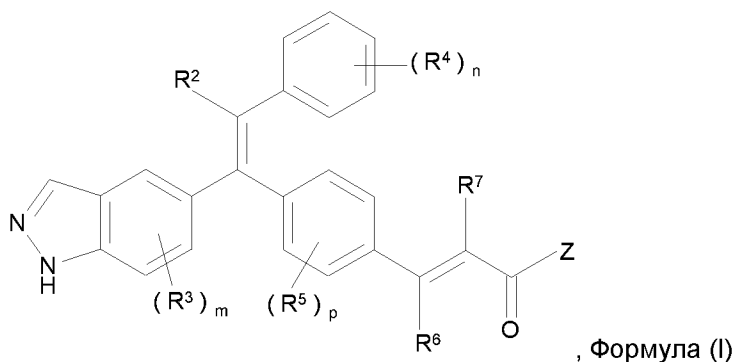
Приклад 59: Композиція місцевого гелю

Щоб приготувати фармацевтичну композицію місцевого гелю, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль змішують з гідроксипропилцелюлозою, пропіленом гліколем, ізопропил мірикатом і очищеним спиртом ФСША. Отриманою гелевою сумішшю потім наповнюють контейнери, такі як туби, що є придатними для місцевого застосування.

Приклади і варіанти здійснення, описані тут, призначені тільки для ілюстративних цілей, і різні модифікації або зміни, запропоновані спеціалістами в цій галузі, повинні бути включеними в дух і дію цієї заявки і об'єм формули винаходу, що додається.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид:



в якій

Z є -ОН або -OR¹⁰;

R² є C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом, C₁-C₄дейтероалкілом, C₃-C₆циклоалкілом або -C₁-C₄алкіленом-W;

W є гідрокси, галогеном, CN, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄галогеналкілом, C₁-C₄алкокси, C₁-C₄галогеналкокси або C₃-C₆циклоалкілом;

кожний R³ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом;

кожний R⁴ є незалежно галогеном, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом або C₁-C₄гетероалкілом;

кожний R⁵ є незалежно галогеном, -CN, -OR⁹, -S(=O)₂R¹⁰, C₁-C₄алкілом, C₁-C₄фторалкілом або C₁-C₄гетероалкілом;

R⁶ є H, C₁-C₄алкілом або галогеном;

R⁷ є H, C₁-C₄алкілом або галогеном;

R⁹ є H, C₁-C₆алкілом, C₁-C₆фторалкілом або C₃-C₆циклоалкілом;

R¹⁰ є C₁-C₆алкілом;

m є 0, 1 або 2;

n є 0, 1, 2, 3 або 4, і

p є 0, 1 або 2.

2. Сполука за пунктом 1 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, в якій:

Z є -ОН;

R⁶ є H, -CH₃, F або Cl;

R⁷ є H, -CH₃, F або Cl;

кожний R³ є незалежно галогеном, C₁-C₄алкілом або C₁-C₄фторалкілом;

кожний R^4 є незалежно галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{OR}^9$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{10}$, C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 фторалкілом або C_1 - C_4 гетероалкілом;

кожний R^5 є незалежно галогеном, C_1 - C_4 алкілом або C_1 - C_4 фторалкілом;

$m \in 0$ або 1 ;

5 $n \in 0, 1$ або 2 ; i

$p \in 0$ або 1 .

3. Сполука за пунктом 1 або 2 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, в якій:

R^2 є C_1 - C_4 алкілом, C_1 - C_4 фторалкілом, C_1 - C_4 дейтероалкілом, C_3 - C_6 циклоалкілом або $-\text{C}_1$ - C_4 алкіленом-W;

10 W є гідрокси, галогеном, CN , C_1 - C_4 алкокси або C_3 - C_6 циклоалкілом.

4. Сполука за будь-яким з пунктів 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, в якій:

Z є $-\text{OH}$;

R^6 є H;

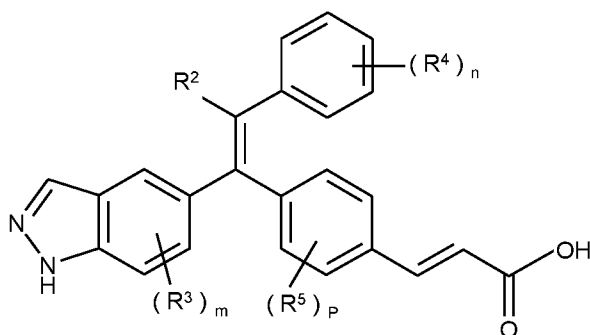
R^7 є H;

15 $m \in 0$;

$n \in 0, 1$ або 2 ; i

$p \in 0$.

5. Сполука за пунктом 1, в якій сполука формули (I) має структуру формули (II), або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид:



Формула (II).

6. Сполука за пунктом 5 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, в якій: кожний R^3 є незалежно F, Cl або $-\text{CH}_3$;

кожний R^4 є незалежно галогеном, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{S}(=\text{O})_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ або $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$; кожний R^5 є незалежно F, Cl або $-\text{CH}_3$;

25 $m \in 0$ або 1 ;

$n \in 0, 1$ або 2 ; i

$p \in 0$ або 1 .

7. Сполука за пунктом 5 або 6 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, в якій:

R^2 є $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{F}$, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CD}_3$, $-\text{CH}_2\text{CD}_3$, $-\text{CD}_2\text{CD}_3$, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом, циклогексилом, $-\text{CH}_2\text{-W}$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-W}$;

W є гідрокси, F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, циклопропілом, циклобутилом, циклопентилом або циклогексилом.

8. Сполука за будь-яким із пунктів 5-7 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, в якій:

35 R^2 є $-\text{CH}_2\text{CH}_3$;

кожний R^4 є незалежно F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCF}_3$, $-\text{OCH}_3$ або $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$;

$m \in 0$;

$n \in 0, 1$ або 2 ; i

40 $p \in 0$.

9. Сполука за пунктом 1, вибрана з групи:

(E)-етил-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилат;

(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-фенілбут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;

(E)-3-(4-((E)-2-(4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;

45 (E)-3-(4-((E)-2-(4-хлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;

(E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(3-метоксифеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота; (E)-3-

(4-((E)-2-(3-гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;

(E)-3-(4-((E)-2-(4-гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;

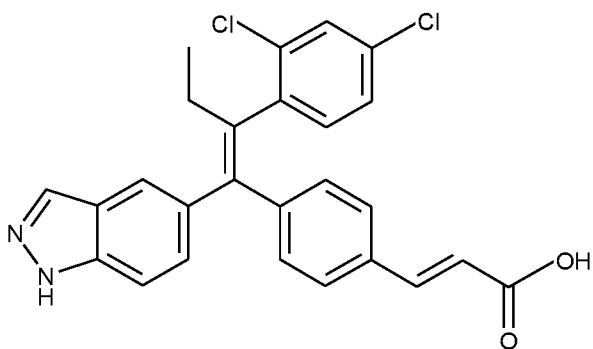
(E)-3-(4-((E)-2-(2-гідроксиметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;

50 (E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(o-толіл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;

[illegible]

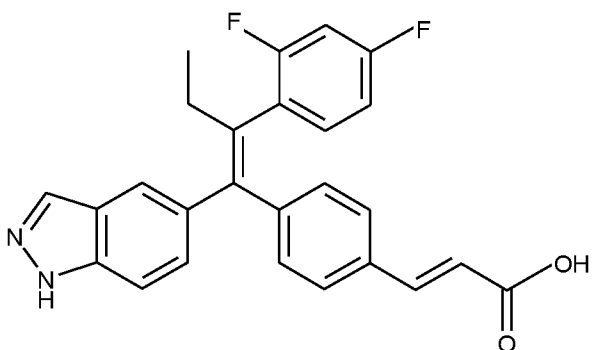
- [illegible]

- (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота; (E)-3-(4-((E)-2-(4-хлор-2-(трифторметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- 5 (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-циклопропіл-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(4-фтор-2-(трифторметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-(1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)-2-(4-фтор-2-(трифторметил)феніл)бутил)феніл)акрилова кислота;
- 10 (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(4-хлор-2-(трифторметил)феніл)-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-4-фтор-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- 15 (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-дихлорфеніл)-4-фтор-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-циклопропіл-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота;
- 20 (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-2-циклопропіл-1-(4-фтор-1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-циклопропіл-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(4-хлор-2-метилфеніл)-2-циклопропіл-1-(1H-індазол-5-іл)вініл)феніл)акрилова кислота;
- 25 (E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(2-метил-5-(метилсульфоніл)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(4-метокси-2-метилфеніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-фтор-4-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- 30 (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-5-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-фтор-4-(метилсульфоніл)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-дихлорфеніл)-3,3,4,4,4-пентадейтеро-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- 35 (E)-3-(4-((E)-1-(1H-індазол-5-іл)-2-(3-(метилсульфоніл)феніл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2,4-дихлорфеніл)-1-(7-фтор-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-3-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- 40 (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-3,3,4,4,4-пентадейтеро-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(4-хлор-2-ціанофеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-ціано-4-фторфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- 45 (E)-3-(4-((E)-2-(2-ціано-4-(трифторметил)феніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-ціанофеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(3-ціано-2-метилфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(4-ціано-2-метилфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- 50 (E)-3-(4-((E)-2-(5-ціано-2-метилфеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-ціано-4-метоксифеніл)-1-(1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлорфеніл)-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-циклобутил-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)-2-фенілвініл)феніл)акрилова кислота;
- 55 (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1-метил-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- (E)-3-(4-((E)-2-(2-хлор-4-фторфеніл)-1-(1-(дифторметил)-1H-індазол-5-іл)бут-1-ен-1-іл)феніл)акрилова кислота;
- або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.
- 60 10. Сполука за пунктом 1, де сполука формули (I) має таку структуру:



або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

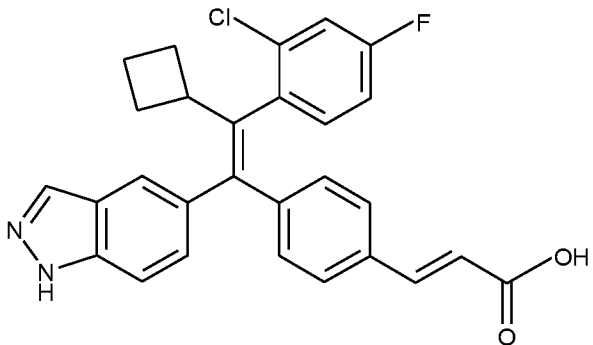
11. Сполука за пунктом 1, де сполука формули (I) має таку структуру:



5

або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

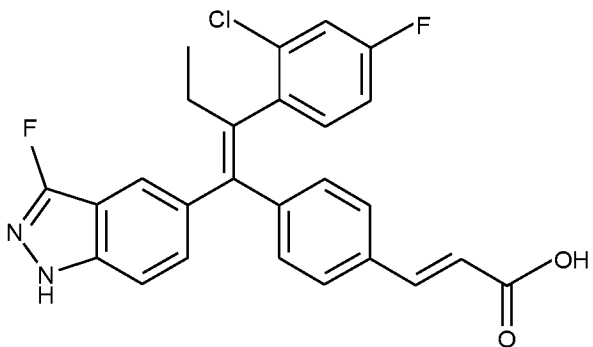
12. Сполука за пунктом 1, де сполука формули (I) має таку структуру:



10

або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

13. Сполука за пунктом 1, де сполука формули (I) має таку структуру:



15

або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

14. Сполука за будь-яким із пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування в медицині.

15. Сполука за будь-яким із пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку у ссавця.

5 16. Сполука за пунктом 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку у ссавця, що піддається лікуванню модулятором рецепторів естрогену.

17. Сполука за пунктом 15 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку молочної залози, раку яєчника, раку ендометрія, раку передміхурової залози або раку матки у ссавця.

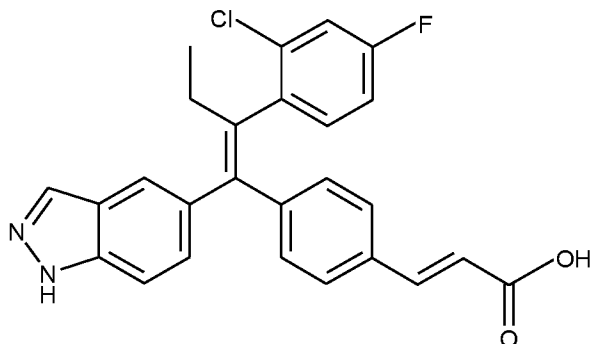
10 18. Сполука за будь-яким із пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку кісток, раку молочної залози, колоректального раку, раку ендометрія, раку передміхурової залози, раку яєчника, раку матки, раку шийки матки, раку легенів, лейоміоми, лейоміоми матки, алкоголізму, мігрені, аневризми аорти, схильності до інфаркту міокарда, склерозу аортального клапана, серцево-судинної хвороби, хвороби коронарних артерій, гіпертензії, тромбозу глибоких вен, Базедової хвороби, артрити, розсіяного склерозу, цирозу, гепатиту В, хронічної хвороби печінки, аномальної щільності кісток, холестази, гіпоспадії, ожиріння, остеоартриту, остеопенії, остеопорозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, мігрені, запаморочення, нервової анорексії, розладу гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD), деменції, великого депресивного розладу, психозу, початку менструацій, ендометріозу або безпліддя у ссавця.

19. Фармацевтична композиція, що містить сполуку за будь-яким з пунктів 1-13 або її фармацевтично прийнятну сіль або N-оксид.

20. Фармацевтична композиція за пунктом 19, де вказана фармацевтична композиція призначається для внутрішньовенної ін'єкції, підшкірної ін'єкції, орального введення або місцевого введення.

21. Фармацевтична композиція за пунктом 19, де вказана фармацевтична композиція є таблеткою, пігулкою, капсулою, рідиною, суспензією, гелем, дисперсією, розчином, емульсією, маззю або лосьйоном.

30 22. Сполука такої формули



або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид.

35 23. Сполука за пунктом 22 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у медицині.

24. Сполука за пунктом 22 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку у ссавця.

40 25. Сполука за пунктом 24 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку у ссавця, що піддається лікуванню модулятором рецепторів естрогену.

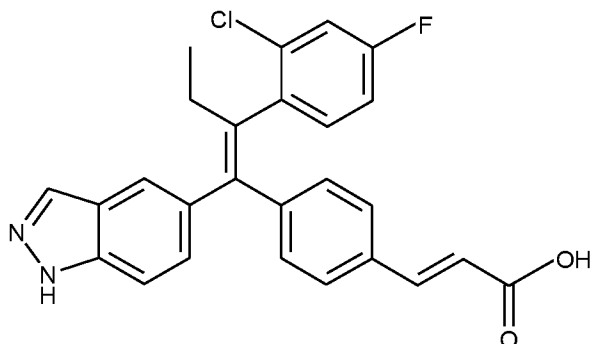
26. Сполука за пунктом 24 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку молочної залози, раку яєчника, раку ендометрія, раку передміхурової залози, раку матки у ссавця.

45 27. Сполука за пунктом 22 або її фармацевтично прийнятна сіль або N-оксид, призначена для застосування у лікуванні раку кісток, раку молочної залози, колоректального раку, раку ендометрія, раку передміхурової залози, раку яєчника, раку матки, раку шийки матки, раку легенів, лейоміоми, лейоміоми матки, алкоголізму, мігрені, аневризми аорти, схильності до інфаркту міокарда, склерозу аортального клапана, серцево-судинної хвороби, хвороби коронарних артерій, гіпертензії, тромбозу глибоких вен, Базедової хвороби, артрити, розсіяного

склерозу, цирозу, гепатиту В, хронічної хвороби печінки, аномальної щільності кісток, холестазу, гіпоспадії, ожиріння, остеоартриту, остеопенії, остеопорозу, хвороби Альцгеймера, хвороби Паркінсона, мігрені, запаморочення, нервової анорексії, розладу гіперактивності з дефіцитом уваги (ADHD), деменції, великого депресивного розладу, психозу, початку менструацій, ендометріозу або безпліддя у ссавця.

5

28. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки такої формули:



10

29. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за пунктом 22 або її фармацевтично прийнятну сіль або N-оксид.

30. Фармацевтична композиція за пунктом 29, де вказана фармацевтична композиція призначена для внутрішньовенної ін'єкції, підшкірної ін'єкції, орального введення або місцевого введення.

15

31. Фармацевтична композиція за пунктом 29, де вказана фармацевтична композиція є таблеткою, пігулкою, капсулою, рідиною, суспензією, гелем, дисперсією, розчином, емульсією, маззю або лосьйоном.

Комп'ютерна верстка І. Скворцова

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