



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ(21), (22) Заявка: **2006133320/04**, 17.02.2005(30) Конвенционный приоритет:
18.02.2004 US 60/545,702(43) Дата публикации заявки: **27.03.2008 Бюл. № 9**(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
18.09.2006(86) Заявка РСТ:
US 2005/005070 (17.02.2005)(87) Публикация РСТ:
WO 2005/080389 (01.09.2005)

Адрес для переписки:
**129010, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. Г.Б. Егоровой, рег.№ 513**

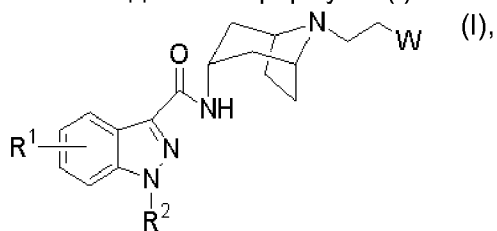
(71) Заявитель(и):
ТЕРЕВАНС, ИНК. (US)

(72) Автор(ы):
**МАРКЕСС Дэниэл (US),
ЧОЙ Сеок-Ки (US),
ФАЗЕРИ Пол Р. (US),
ГЕНДРОН Роланд (US),
ГОЛДБЛУМ Адам А. (US),
ЛОНГ Дэниэл Д. (US),
ТЕРНЕР С. Дерек (US),
ЛЮ Цзюаньвэй (US)**

(54) СОЕДИНЕНИЯ ИНДАЗОЛКАРБОКСАМИДА В КАЧЕСТВЕ АГОНИСТОВ 5-HT₄ РЕЦЕПТОРОВ

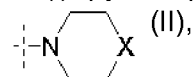
(57) Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)

где R¹ представляет водород, галоген, гидроксигруппу, C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкокси;R² представляет C₃₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил; и

W выбирают из

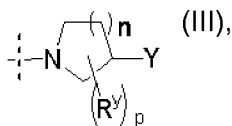
(i) группы формулы (II)



где X представляет

NC(O)R^a, где R^a представляет C₁₋₃алкил или тетрагидрофуранил, где C₁₋₃ алкил необязательно замещен -ОН или C₁₋₃алкокси;S(O)₂; илиNS(O)₂R^b, где R^b представляет метил, необязательно замещенный -ОН, C₁₋₃алкокси, C₅₋₆циклоалкилом, или -S(O)₂-C₁₋₃алкилом;

(ii) группы формулы (III)



где R^Y представляет -ОН или C_{1-3} алкокси;

p представляет 0 или 1;

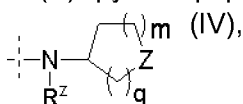
n представляет 1 или 2; и

Y представляет:

$N(R^c)C(O)R^d$, где R^c представляет водород или C_{1-3} алкил и R^d представляет C_{1-3} алкил, необязательно замещенный -ОН или C_{1-3} алкокси, или

$N(R^e)S(O)_2R^f$, где R^e представляет водород и R^f представляет C_{1-3} алкил, необязательно замещенный -ОН, C_{1-3} алкокси, C_{5-6} циклоалкилом или $-S(O)_2-C_{1-3}$ алкилом; и

(iii) группы формулы (IV)



где R^Z представляет водород, C_{1-3} алкил или C_{2-3} алкил, замещенный -ОН или C_{1-3} алкокси;

m представляет 1 или 2;

q представляет 1 или 2, при условии, что сумма m и q не равна 4; и

Z представляет:

$NC(O)R^g$, где R^g представляет C_{1-3} алкил, необязательно замещенный -ОН или C_{1-3} алкокси,

$S(O)_2$; или

$NS(O)_2R^h$, где R^h представляет метил, необязательно замещенный -ОН, C_{1-3} алкокси, C_{5-6} циклоалкилом, или $-S(O)_2-C_{1-3}$ алкилом, или его фармацевтически приемлемые соли или сольваты, или его стереоизомеры.

2. Соединение по п.1, где R^1 представляет водород или галоген.

3. Соединение по п.1, где R^2 представляет изопропил или C_{4-5} циклоалкил.

4. Соединение по п.1, где W представляет группу формулы (II).

5. Соединение по п.4, где R^a представляет C_{1-3} алкил и R^b представляет метил.

6. Соединение по п.1, где W представляет группу формулы (III).

7. Соединение по п.6, где p представляет 0.

8. Соединение по п.6, где n представляет 1.

9. Соединение по п.1, где W представляет группу формулы (IV).

10. Соединение по п.1, где m представляет 1 и q представляет 1.

11. Соединение по п.1, где

R^1 представляет водород или галоген;

R^2 представляет C_{3-4} алкил или C_{4-5} циклоалкил; и

W выбирают из группы, состоящей из

(i) группы формулы (II), где X представляет $NC(O)CH_3$, $S(O)_2$, или $NS(O)_2CH_3$;

(ii) группы формулы (III), где p представляет 0, n представляет 1, и Y представляет $NCH_3C(O)CH_3$; и

(iii) группы формулы (IV), где R^Z представляет метил, m представляет 1, q представляет 1 и Z представляет $NC(O)CH_3$, $S(O)_2$, или $NS(O)_2CH_3$.

12. Соединение по п.11, где W представляет группу формулы (II), где X представляет $NC(O)CH_3$, $S(O)_2$, или $NS(O)_2CH_3$.

13. Соединение по п.1, где указанное соединение выбирают из

{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-(тетрагидрофуран-2-карбонил)пиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

фтор-1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-пропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-бутил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-циклобутил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-циклопентил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-(ацетилметиламино)пирролидин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(ацетилметиламино)пирролидин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(S)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)метиламино]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(R)-1-(1,1-диоксотетрагидро-1 λ^6 -тиофен-3-ил)метиламино]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(S)-1-(1,1-диоксотетрагидро-1 λ^6 -тиофен-3-ил)метиламино]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты; и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты и их стереоизомеры.

14. Соединение по п. 1, где соединение выбирают из:

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(1,1-диоксо-1 λ^6 -тиоморфолин-4-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-метансульфонилпиперазин-1-ил)-этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-(3-(ацетилметиламино)пирролидин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-3-(ацетилметиламино)пирролидин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-3-(ацетилметиламино)пирролидин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(1-ацетилпирролидин-3-ил)метиламино]этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(R)-1-ацетилпирролидин-3-ил)метиламино]этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-[(S)-1-ацетилпирролидин-3-ил)метиламино]этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(1-метансульфонилпирролидин-3-ил)метиламино]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(R)-1-метансульфонилпирролидин-3-ил)метиламино]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

((1S,3R,5R)-8-{2-[(S)-1-метансульфонил-пирролидин-3-ил)метиламино]этил}-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((1,1-диоксотетрагидро-1 λ^6 -тиофен-3-ил)метиламино)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((R)-1-(1,1-диоксотетрагидро-1 λ^6 -тиофен-3-ил)метиламино)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

{{(1S,3R,5R)-8-[2-((S)-1-(1,1-диоксотетрагидро-1 λ^6 -тиофен-3-ил)метиламино)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амида 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты; и их фармацевтически приемлемые соли и сольваты и их стереоизомеры.

15. Соединение по п.1, представляющее собой {{(1S,3R,5R)-8-[2-(4-ацетилпиперазин-1-ил)этил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил}амид 1-изопропил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты;

или его фармацевтически приемлемую соль или его сольват.

16. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-15 и фармацевтически приемлемый носитель.

17. Соединение по любому из пп.1-15 для использования в терапии.

18. Применение соединения по любому из пп.1-15 для приготовления лекарства.

19. Применение по п.18, где лекарство предназначено для лечения болезненного состояния у млекопитающего, связанного с активностью 5-HT₄ рецепторов.

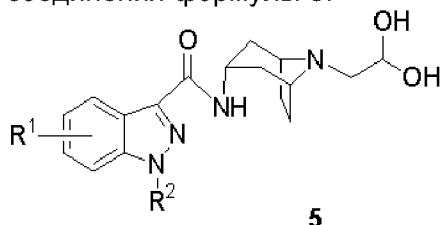
20. Применение по п.19, где заболеванием или состоянием является ослабленная моторика желудочно-кишечного тракта.

21. Способ лечения млекопитающего, болезненное состояние которого связано активностью 5-HT₄ рецепторов, причем способ включает введение указанному млекопитающему терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-15.

22. Способ лечения нарушенной (ослабленной) моторики желудочно-кишечного тракта у млекопитающего, включающий введение указанному млекопитающему, терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции, включающей фармацевтически приемлемый носитель и соединение по любому из пп.1-15.

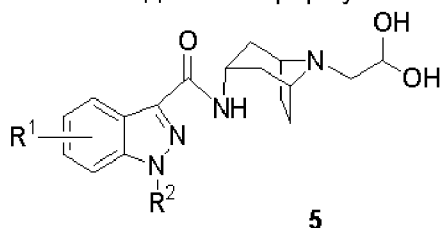
23. Способ по п. 22, где состояние нарушенной моторики выбирают из хронического запора, констипационно-превалирующего синдрома раздраженного кишечника, диабетического и идиопатического гастропареза и функциональной диспепсии.

24. Способ получения соединения по любому из пп.1-15, включающий взаимодействие соединения формулы 5:



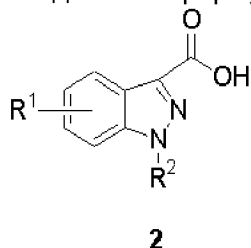
или его соли или стереоизомера или его защищенного производного с амином формулы H-W в присутствии восстанавливающего агента для получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его стереоизомера.

25. Соединение формулы 5

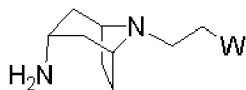


где R¹ представляет водород, галоген, гидроксильную группу, C₁₋₄алкил, или C₁₋₄алкокси, и R² представляет C₃₋₄алкил или C₃₋₆циклоалкил; или его соль или стереоизомер или его защищенное производное.

26. Способ получения соединения по любому из пп.1-15, включающий взаимодействие соединения формулы 2



с соединением формулы 10



10

в условиях амидной конденсации для получения соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли или сольвата или его стереоизомера.

27. Способ получения третбутилового эфира (1S,3R,5R)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты, включающий взаимодействие третбутилового эфира 3-оксо-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты с, по меньшей мере, 25 эквивалентами аммонийформиата в присутствии катализатора переходного металла для получения третбутилового эфира (1S,3R,5R)-3-амино-8-азабицикло[3.2.1]октан-8-карбоновой кислоты.

28. Способ изучения биологической системы или образца, содержащих 5-HT₄ рецепторы, включающий

(а) контактирование биологической системы или образца с соединением по любому из пп.1-15; и

(b) определение эффекта, вызываемого воздействием указанного соединения на биологическую систему или образец.

RU 2006133320 A

RU 2006133320 A