

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201070167** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2013.07.30

(51) Int. Cl. *C07D 231/56* (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2008.07.08

(54) **ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАЗОЛА, АКТИВНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ
КИНАЗЫ**

(31) **07112881.3**

(32) **2007.07.20**

(33) **EP**

(86) **PCT/EP2008/058861**

(87) **WO 2009/013126 2009.01.29**

(71) Заявитель:
**НЕРВИАНО МЕДИКАЛ САЙЕНСИЗ
С.Р.Л. (IT)**

(57) Раскрыты замещенные производные индазола формулы (I) и их фармацевтически приемлемые соли, как определено в описании, способ их получения и содержащие их фармацевтические композиции; соединения по изобретению могут быть использованы в терапии в лечении заболеваний, связанных с разрегулированной активностью протеинкиназы, таких как рак.

(72) Изобретатель:
**Ломбарди Борджиа Андреа,
Меникинкери Мария, Орсини Паоло,
Панцери Акилле, Перроне Этторе,
Ванотти Эрмес, Неци Марчелла,
Маркионни Кьяра (IT)**

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

201070167
A1

201070167
A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАЗОЛА, АКТИВНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ

ОПИСАНИЕ

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится к некоторым замещенным соединениям индазола, которые модулируют активность протеинкиназ. Соединения согласно настоящему изобретению поэтому могут быть использованы в лечении заболеваний, вызванных разрегулированной активностью протеинкиназы. Настоящее изобретение также относится к способам получения этих соединений, к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, и к способам лечения заболеваний с использованием фармацевтических композиций, включающих эти соединения.

Неправильное функционирование протеинкиназ (PK) является признаком многочисленных заболеваний. Множество онкогенов и протоонкогенов, участвующих в развитии рака у человека, кодирует PK. Увеличенные активности PK также участвуют во многих доброкачественных заболеваниях, таких как доброкачественная гиперплазия предстательной железы, семейный аденоматоз, полипоз, нейрофиброматоз, псориаз, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, связанная с атеросклерозом, легочный фиброз, артрит, гломерулонефрит и постоперационный стеноз и рестеноз.

PK также участвуют в механизме воспалительных состояний и в размножении вирусов и паразитов. PK могут также играть главную роль в патогенезе и развитии нейродегенеративных нарушений.

В качестве общей ссылки в отношении неправильного функционирования или нарушений регуляции PK см., например, Current Opinion in Chemical Biology 1999, 3, 459-465.

Подгруппу PK составляет группа мембранных рецепторов со свойственной активностью протеин-тирозин киназы (RPTK). После связывания факторов роста, RPTK становятся активированными и фосфорилируют себя и ряд субстратов в цитоплазме. Через этот механизм они могут осуществлять внутриклеточную трансдукцию сигналов для пролиферации, дифференцировки или других

биологических изменений. Структурные аномалии, суперэкспрессия и активация RTRK часто наблюдают при опухолях человека, что позволяет предположить, что конститутивная инициация трансдукции сигнала, приводящей к пролиферации клеток, может привести к злокачественной трансформации. Киназа анапластической лимфомы (ALK) является рецептором тирозинкиназы, принадлежащим к подсемейству инсулинового рецептора RTK: ген ALK расположен на хромосоме 2 и экспрессируется главным образом в нейрональных клетках, особенно в ходе развития. Ген ALK участвует в сбалансированной транслокации хромосом с геном Нуклеофосмина (NPM) на хромосоме 5 в большой подгруппе Анапластических Крупноклеточных Лимфом (ALCL). В ALK+ ALCL, в результате транслокации, убиквитарный промотор NPM вызывает эктопическую экспрессию слитого белка, в которой группа NPM димеризуется, а домен ALK киназы подвергается аутофосфорилированию и становится конститутивно активным.

Множество данных из литературы демонстрируют, что слитый белок NPM-ALK имеет высокий онкогенный потенциал, и его эктопическая экспрессия ответственна за клеточную трансформацию. Кроме того, конститутивная экспрессия человеческого NPM-ALK в Т-лимфоцитах мыши является достаточной для развития лимфоидной неоплазии у трансгенных животных с коротким периодом латентности.

ALCL представляет собой определенное заболевание, характеризующееся поверхностной экспрессией антигена CD30 (Ki-1), и составляет 2% неходжкинских лимфом у взрослых и 13% в педиатрии, преимущественно поражая молодых пациентов мужского пола. ALK+ ALCL составляет 70% от всех ALCL и является агрессивным заболеванием с системными симптомами и частыми внеузловыми поражениями (костный мозг, кожа, кость, мягкие ткани).

Было обнаружено, что приблизительно 15-20% ALK-экспрессирующих ALCL несут другую хромосомную транслокацию, включающую эндоплазматическую часть ALK, с различными N-концевыми группами, которые все приводят к конститутивной

активации домена ALK киназы.

Кроме того, было обнаружено, что линии клеток, происходящие от солидных опухолей эктодермального происхождения, таких как меланомы, рак молочной железы, а также нейробластомы, глиобластомы, саркомы Юинга, ретинобластомы, экспрессируют рецептор ALK.

В заключение, противодействие сигнальному пути ALK, вероятно, представляет собой особый и эффективный способ блокировать пролиферацию опухолевых клеток при ALCL и возможно при других показаниях.

Рецептор инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF-1R, IGF1R) также является членом подсемейства инсулиновых рецепторов RTK.

Существуют несколько линий данных, позволяющие предположить, что передача сигналов IGF-1R может способствовать онкогенезу, и что противодействие функции IGF-1R представляет собой действенный терапевтический выбор при лечении рака. В отношении краткого обзора IGF и передачи сигналов IGF-1R, физиологической функции и подробного описания данных, подтверждающих участие этой системы в развитии рака у человека, которые кратко представлены выше, а также в отношении других патологий читатель может обратиться ко множеству обзоров по этой теме и к ссылкам, содержащимся в них, например, Baserga R. et al, *Biochim Biophys Acta* vol. 1332, pages F105-F126, 1997; Khandwala H.M. et al, *Endocr Rev* vol. 21, pages 215-44, 2000; Le Roith D. et al, *Endocr Rev* vol. 22, pages 53-74, 2001; Valentinis B. et al, *MoI Pathol* vol. 54, pages 133-7, 2001; Wang Y. et al, *Curr Cancer Drug Targets* vol. 2, pages 191-207, 2002; Laron, Z. *J Clin Endocrinol Metab* vol. 89, pages 1031-1044, 2004; Hofmann F et al, *Drug Discov Today* vol. 10, pages 1041-7, 2005.

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Производные 3-амино и 3-ациламино индазола для лечения нейродегенеративных заболеваний, цереброваскулярных нарушений, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний и рака раскрыты в WO2006003276, WO2004022544 и WO2003078403 на имя Aventis Pharma SA.

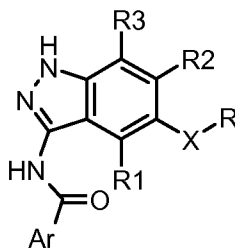
Производные индазолиламида для лечения диабета, нейродегенеративных состояний, таких как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, раскрыты в WO2003051847 на имя SmithKline Beecham P.L.C.

Производные индазола для лечения опухолевого заболевания, вирусного заболевания, иммуносупрессии при трансплантации, муковисцидоза и заболеваний, связанных с ангиогенезом, раскрыты в WO2008003396 на имя Merck GMBH.

Несмотря на эти открытия, все еще существует потребность в более эффективных действующих началах для лечения таких заболеваний.

Авторы изобретения в настоящее время обнаружили, что ряд индазолов представляют собой мощные ингибиторы протеинкиназы и таким образом могут быть использованы в противораковой терапии.

Соответственно, первый объект настоящего изобретения относится к замещенному соединению индазола, представленному формулой (I)



(I)

в которой:

X обозначает $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR')$ или $-C(R'R'')$, причем:

R' обозначает в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, и R'' обозначает водород или в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил;

Ar обозначает арил или гетероарил, в случае необходимости замещенный одним или более заместителями, независимо выбранными из галогена, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, циано, нитро, $NHCOR_4$, COR_4 , NR_5R_6 , NR_5COR_4 , OR_7 , SR_7 , SOR_{10} , SO_2R_{10} , $NHSOR_{10}$, $NHSO_2R_{10}$, $R_8R_9N-C_1-C_6$ алкила, $R_8O-C_1-C_6$ алкила, в случае

необходимости дополнительно замещенного прямого или разветвленного C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, причем:

R4 обозначает водород, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, NR5R6, OR7, SR7, R8R9N- C_1-C_6 алкил, R8O- C_1-C_6 алкил, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R5 и R6 независимо обозначают водород, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, R8R9N- C_2-C_6 алкил, R8O- C_2-C_6 алкил, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, или R5 и R6, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать в случае необходимости замещенный гетероциклил;

R7 обозначает водород, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, COR4, SOR10, SO₂R10, R8R9N- C_2-C_6 алкил, R8O- C_2-C_6 алкил, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем R4 имеет значения, определенные выше;

R8 и R9 независимо обозначают водород, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, COR4, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, или R8 и R9, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать в случае необходимости замещенный гетероциклил, причем R4 имеет значения, определенные выше;

R10 обозначает водород, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, NR5R6, OR7, R8R9N- C_1-C_6 алкил, R8O- C_1-C_6 алкил, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем R5, R6, R7, R8 и R9 имеют значения, определенные выше;

R обозначает в случае необходимости замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R1, R2 и R3 независимо обозначают водород, галоген, нитро, в случае необходимости замещенный прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил, NR₅R₆ или OR₇, причем R₅, R₆ и R₇ имеют значения, определенные выше;

или к его изомерам, таутомерам, пролекарствам или фармацевтически приемлемой соли.

Настоящее изобретение также относится к способам синтеза замещенных индазольных производных формулы (I), получаемых способом, состоящим из стандартных синтетических превращений.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболеваний, вызванных и/или связанных с дисрегулированной активностью протеинкиназы, в частности, семейства PLK, протеинкиназы C в различных изоформах, Met, PAK-4, PAK-5, ZC-1, STK-2, DDR-2, Aurora 1, Aurora 2, Bub-1, Chk1, Chk2, HER2, raf1, MEK1, MAPK, EGF-R, PDGF-R, FGF-R, FLT3, JAK2, IGF-R, ALK, PI3K, weel киназы, Src, Abl, Akt, MAPK, ILK, MK-2, IKK-2, Cdc7, Nek, семейства киназы Cdk/циклин, более предпочтительно и активностью Aurora 2, IGF-IR и ALK, и еще более предпочтительно активностью ALK, который включает введение млекопитающему эффективного количества замещенного соединения индазола, представленного формулой (I), как определено выше.

Предпочтительный способ согласно настоящему изобретению представляет собой способ лечения заболевания, вызванного и/или связанного с дисрегулированной активностью протеинкиназы, выбранного из группы, состоящей из рака и пролиферативных нарушений.

Другой предпочтительный способ согласно настоящему изобретению представляет собой способ лечения определенных типов рака, включая карциному, плоскоклеточный рак, гематопоэтические опухоли миелоидного или лимфоидного происхождения, опухоли мезенхимального происхождения, опухоли центральной и периферической нервной системы, меланому, семиному, тератокарциному, остеосаркому, пигментную ксеродерму, кератокантомы, фолликулярный рак щитовидной железы и саркому Капоши.

Другой предпочтительный способ согласно настоящему

изобретению представляет собой способ лечения определенных типов рака, такого как, но не ограничиваясь ими, рак молочной железы, рак легкого, рак ободочной и прямой кишки, рак предстательной железы, рак яичника, рак эндометрия, рак желудка, светлоклеточный рак почки, увеальная меланома, множественная миелома, рабдомиосаркома, саркома Юинга, саркома Капоши и медуллобластома.

Другой предпочтительный способ согласно настоящему изобретению представляет собой способ лечения ALK+ Анапластических Крупноклеточных Лимфом (ALCL) и возможно других показаний, в которых может играть роль активность ALK, таких как нейробластома, рабдомиосаркома, глиобластома, воспалительная миофибробластическая опухоль и некоторые меланомы, виды рака молочной железы, саркомы Юинга, ретинобластомы и виды немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

Другой предпочтительный способ согласно настоящему изобретению представляет собой способ лечения пролиферативных нарушений, таких как, но не ограничиваясь ими, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, семейный аденоматоз, полипоз, нейрофиброматоз, псориаз, атеросклероз, и состояний, в которых участвует пролиферация гладкомышечных клеток сосудов или образование неоинтимы, таких как рестеноз после пластической операции на сосудах или хирургии, легочный фиброз, артрит, гломерулонефрит, ретинопатия, включая диабетические и ретинопатии новорожденных, и возрастная дегенерация желтого пятна, заболевание сосудистого трансплантата, такое как после трансплантации сосуда или органа, акромегалия и нарушения, вторичные по отношению к акромегалии, а также другие гипертрофические состояния, в которых участвует передача сигналов IGF/IGF-1R, такие как фиброзное заболевание легкого, патологии, связанные с хроническим или острым окислительным стрессом, или индуцированное гипероксией повреждение ткани, и метаболические нарушения, в которых участвуют повышенные уровни IGF или активность IGF-1R, такие как ожирение.

Кроме того, способ согласно настоящему изобретению также

обеспечивает ингибирование ангиогенеза и метастазирования опухоли.

В другом предпочтительном варианте осуществления способ согласно настоящему изобретению дополнительно включает применение к млекопитающему лучевой терапии или химиотерапии в комбинации по меньшей мере с одним цитостатическим или цитотоксическим средством.

Кроме того, изобретение относится к способу ингибирования активности белка ALK, который включает контактирование указанного белка с эффективным количеством соединения формулы (I).

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей одно или более соединений формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель или разбавитель.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей соединение формулы (I) в комбинации с одним или более химиотерапевтическими средствами или лучевой терапией. Такие средства могут включать, но не ограничены ими, антигормональные средства, такие как антиэстрогены, антиандрогены и ингибиторы ароматазы, ингибиторы топоизомеразы I, ингибиторы топоизомеразы II, агенты, нацеливающие микротрубочки, средства на основе платины, алкилирующие агенты, ДНК-повреждающие или встраивающие агенты, противоопухолевые антиметаболиты, другие ингибиторы киназы, другие антиангиогенные средства, ингибиторы кинезинов, терапевтические моноклональные антитела, ингибиторы mTOR, ингибиторы гистон деацетилазы, ингибиторы фарнезилтрансферазы и ингибиторы ответа на гипоксию.

Дополнительно, изобретение относится к продукту или набору, включающему соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль, как определено выше, или содержащие его фармацевтические композиции и одно или более химиотерапевтических средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения в противораковой терапии.

В еще одном аспекте изобретение относится к соединению формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для применения в качестве лекарственного средства.

Кроме того изобретение относится к применению соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, в получении лекарственного средства с противоопухолевой активностью.

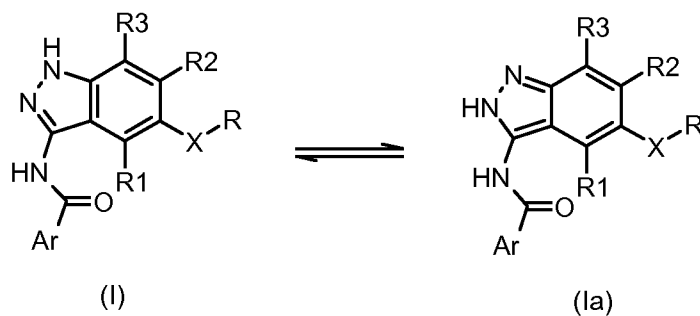
Наконец, изобретение относится к соединению формулы (I) или к его фармацевтически приемлемой соли, как определено выше, для применения в способе лечения рака.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Соединения формулы (I) могут иметь один или более асимметрических центров и могут поэтому существовать как индивидуальные оптические изомеры или рацемические смеси. Соответственно, все возможные изомеры, и их смеси, соединений формулы (I) находятся в рамках настоящего изобретения.

Производные соединений формулы (I), получаемые в результате метаболизма в организме млекопитающего, и фармацевтически приемлемые био-предшественники (иначе называемые пролекарствами) соединений формулы (I) также находятся в рамках настоящего изобретения.

В дополнение к вышеуказанному, как известно специалисту, незамещенный азот на пиразольном кольце соединений формулы (I) быстро уравнивается в растворе, образуя смесь таутомеров, как изображено ниже:



где X, Ar, R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше.

Соответственно, в настоящем изобретении, если для

соединений формулы (I) обозначен только один таутомер, другой таутомер (I_A) также находится в рамках настоящего изобретения, если специально не указано иное.

Используемые здесь общие термины, если не указано иное, имеют значения, приведенные ниже.

Термин "прямой или разветвленный C_1 - C_6 алкил" относится к насыщенному алифатическому углеводородному радикалу, включая группы с прямой цепью и разветвленной цепью, содержащие от 1 до 6 атомов углерода, например, метил, этил, пропил, 2-пропил, н-бутил, изобутил, трет-бутил, пентил и т.п. Алкильная группа может быть замещена или незамещена. Когда она замещена, группы заместителей предпочтительно насчитывают от одной до трех, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, циано, нитро, $NHCOR_4$, COR_4 , NR_5R_6 , NR_5COR_4 , OR_7 , SR_7 , SOR_{10} , SO_2R_{10} , $NHSOR_{10}$, $NHSO_2R_{10}$, $R_8R_9N-C_1-C_6$ алкила, $R_8O-C_1-C_6$ алкила, в случае необходимости дополнительно замещенного C_3 - C_6 циклоалкила, гетероциклила и арила, причем R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} имеют значения, определенные выше.

Термин " C_3 - C_6 циклоалкил" относится к 3-6-членному полностью углеродному моноциклическому кольцу, которое может содержать одну или более двойных связей, но не имеет полностью конъюгированной π -электронной системы. Примерами циклоалкильных групп, без ограничения, являются циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклопентенил, циклогексил, циклогексенил и циклогексадиенил. Циклоалкильная группа может быть замещена или незамещена. Когда она замещена, группы заместителей насчитывают предпочтительно один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C_2 - C_6 алкенила, C_2 - C_6 алкинила, циано, нитро, $NHCOR_4$, COR_4 , NR_5R_6 , NR_5COR_4 , OR_7 , SR_7 , SOR_{10} , SO_2R_{10} , $NHSOR_{10}$, $NHSO_2R_{10}$, $R_8R_9N-C_1-C_6$ алкила, $R_8O-C_1-C_6$ алкила, в случае необходимости дополнительно замещенного прямого или разветвленного C_1 - C_6 алкила, C_3 - C_6 циклоалкила, гетероциклила и арила, причем R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} имеют значения, определенные выше.

Термин "гетероциклил" относится к 3-7-членному,

насыщенному или частично ненасыщенному карбоциклическому кольцу, где один или более атомов углерода заменены гетероатомами, такими как азот, кислород и сера. Неограничивающими примерами гетероциклических групп являются, например, оксиранил, азиридирил, оксетанил, азетидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротииофенил, дигидротииофенил, пирролидинил, дигидропирролил, пиранил, дигидропиранил, тетрагидропиранил, тетрагидротииопиранил, пиперидинил, пиразолинил, изоксазолидинил, изоксазолинил, тиазолидинил, тиазолинил, изотиазолинил, диоксанил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, экзаметилениминил, гомопиперазинил и т.п. Гетероциклическая группа может быть замещена или незамещена. Если она замещена, группы заместителей насчитывают предпочтительно один или два заместителя, независимо выбранных из группы, состоящей из галогена, C₂-C₆ алкенила, C₂-C₆ алкинила, циано, нитро, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-C₁-C₆ алкила, R₈O-C₁-C₆ алкила, в случае необходимости дополнительно замещенного прямого или разветвленного C₁-C₆ алкила, C₃-C₆ циклоалкила, гетероциклила и арила, причем R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ имеют значения, определенные выше.

Термин "арил" относится к моно-, би- или поликарбоциклическому углеводороду, включающему от 1 до 4 кольцевых систем, в случае необходимости дополнительно конденсированных или связанных друг с другом простыми связями, в котором по меньшей мере одно из карбоциклических колец является "ароматическим", причем термин "ароматический" относится к системе полностью сопряженных пи-электронных связей. Не ограничивающими примерами таких арильных групп являются фенил, α- или β-нафтил или бифенил.

Термин "гетероарил" относится к ароматическим гетероциклическим кольцам, обычно 5-7-членным гетероциклам, имеющим от 1 до 3 гетероатомов, выбранных из N, O или S; гетероарильное кольцо может быть в случае необходимости дополнительно конденсировано или связано с ароматическими и неароматическими карбоциклическими и гетероциклическими

кольцами. Неограничивающими примерами таких гетероарильных групп являются, например, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, индолил, имидазолил, тиазолил, изотиазолил, пирролил, фенил-пирролил, фурил, фенил-фурил, оксазолил, изоксазолил, пиразолил, тиенил, бензотиенил, изоиндолинил, бензоимидазолил, хинолинил, изохинолинил, 1,2,3-триазолил, 1-фенил-1,2,3-триазолил, 2,3-дигидроиндолил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидробензотиофенил; бензопиранил, 2,3-дигидробензоксазинил, 2,3-дигидрохиноксалинил и т.п.

Арильные и гетероарильные группы могут быть замещены одним или более, предпочтительно одним, двумя или тремя заместителями, независимо выбранными из галогена, C_2-C_6 алкенила, C_2-C_6 алкинила, циано, нитро, $NHCOR_4$, COR_4 , NR_5R_6 , NR_5COR_4 , OR_7 , SR_7 , SOR_{10} , SO_2R_{10} , $NHSOR_{10}$, $NHSO_2R_{10}$, $R_8R_9N-C_1-C_6$ алкила, $R_8O-C_1-C_6$ алкила, в случае необходимости дополнительно замещенного прямого или разветвленного C_1-C_6 алкила, C_3-C_6 циклоалкила, гетероциклила и арила, причем R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{10} имеют значения, определенные выше.

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

Термин " C_2-C_6 алкенил" обозначает алифатическую C_2-C_6 углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и которая может быть прямой или разветвленной.

Репрезентативные примеры включают, но не ограничены ими, этенил, 1-пропенил, 2-пропенил, 1- или 2-бутенил и т.п.

Термин " C_2-C_6 алкинил" обозначает алифатическую C_2-C_6 углеводородную цепь, содержащую по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь и которая может быть прямой или разветвленной.

Репрезентативные примеры включают, но не ограничены ими, этинил, 1-пропинил, 2-пропинил, 1- или 2-бутинил и т.п.

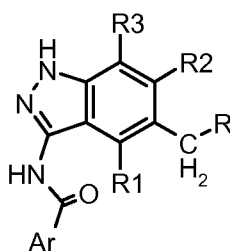
Термин "циано" обозначает остаток $-CN$.

Термин "нитро" обозначает группу $-NO_2$.

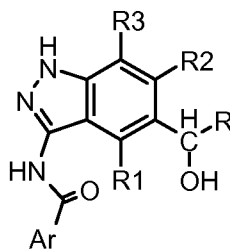
Термин "фармацевтически приемлемая соль" соединений формулы (I) относится солям, которые сохраняют биологическую эффективность и свойства родительского соединения. Такие соли

включают соли присоединения с неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, азотная, фосфорная, серная, хлорная кислота и т.п., или с органическими кислотами, такими как уксусная, трифторуксусная, пропионовая, гликолевая, молочная, (D) или (L) яблочная, малеиновая, метансульфоновая, этансульфоновая, бензойная, п-толуолсульфоновая, салициловая, коричная, миндальная, винная, лимонная, янтарная, малоновая кислота и т.п.; соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в соединении формулы (I) заменяют ионом металла, например, ионом щелочного металла, такого как натрий или калий, или ионом щелочно-земельного металла, такого как кальций или магний, или он координирует с органическим основанием, таким как этаноламин, диэтаноламин, триэтаноламин, трометамин, N-метилглукзамин и т.п.

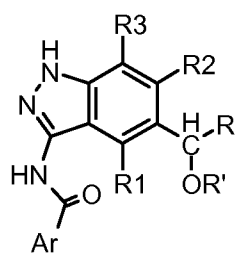
Соединения формулы (I), в которой X обозначает $-\text{CH}_2-$, представлены общей формулой (I_A):

(I_A)

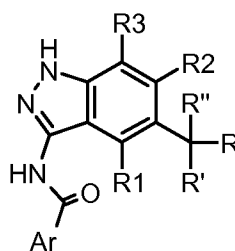
Соединения формулы (I), в которой X обозначает $-\text{CH}(\text{OH})-$, представлены общей формулой (I_B):

(I_B)

Соединения формулы (I), в которой X обозначает $-\text{CH}(\text{OR}')-$, представлены общей формулой (I_C):

(I_c)

Соединения формулы (I), в которой X обозначает $-C(R'R'')$ -, представлены общей формулой (I_D):

(I_b)

Предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых:

X обозначает $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR')$ или $-C(R'R'')$ -, где R' обозначает C₁-C₃ алкил, и R'' обозначает водород или C₁-C₃ алкил;

R обозначает в случае необходимости замещенный C₃-C₆ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, и

R₁, R₂ и R₃ независимо обозначают водород, галоген или гидроксильную группу.

Другим предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых:

X обозначает $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR')$ или $-C(R'R'')$ -, где R' обозначает метил, и R'' обозначает водород или метил, и

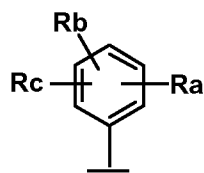
R₁, R₂ и R₃ обозначают водород.

Другим предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых:

R обозначает в случае необходимости замещенный арил или гетероарил.

Более предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых:

Ar обозначает группу формулы:

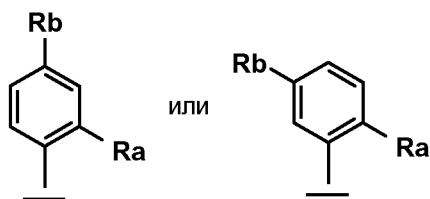


в которой Ra, Rb и Rc независимо обозначают водород, галоген, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циано, нитро, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-C₁-C₆ алкил, R₈O-C₁-C₆ алкил, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ имеют значения, определенные выше, и

R обозначает в случае необходимости замещенный арил.

Другим более предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых:

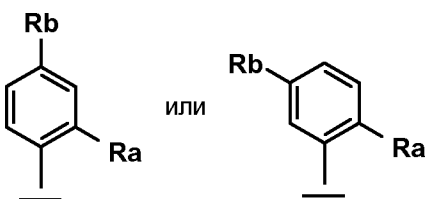
Ar обозначает группу формулы:



в которой Ra и Rb имеют значения, определенные выше.

Наиболее предпочтительным классом соединений формулы (I) являются соединения, в которых:

Ar обозначает группу формулы:



в которой Ra обозначает водород, галоген, нитро, NHCOR₄ или NR₅R₆, и Rb обозначает водород, нитро, NR₅R₆, OR₇ или R₈R₉N-C₁-C₆ алкил, причем R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ имеют значения, определенные выше.

Конкретные соединения по изобретения указаны ниже:

1. N-(5-бензил-1H-индазол-3-ил)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

2. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
3. N-[5-(2,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)бензамид;
4. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)бензамид;
5. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитробензамид;
6. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид;
7. 2-амино-N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
8. 2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
9. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;
10. N-[5-(2,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;
11. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;
12. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1-метил-пиперидин-4-иламино)-бензамид;
13. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1-метил-пиперидин-4-иламино)-бензамид;
14. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
15. N-[5-(2,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
16. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
17. 2-циклогексиламино-N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
18. 2-циклогексиламино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

19. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(4-гидрокси-циклогексиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
20. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(4-гидрокси-циклогексиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
21. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-изобутиламино-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
22. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-изобутиламино-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
23. 2-бензиламино-N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
24. 2-бензиламино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
25. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
26. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
27. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
28. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
29. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((S)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
30. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((S)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
31. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((R)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
32. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((R)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
33. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1,1-диметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
34. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1,1-диметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
35. N-[5-(3-фтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(3-метокси-пропиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;
36. N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(3-

метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

37. N- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

38. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

39. N- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (3-фтор-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

40. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (3-фтор-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

41. N- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-фениламино-бензамид;

42. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-фениламино-бензамид;

43. [2- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты;

44. [2- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты;

45. [2- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

46. [2- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

47. N- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-метансульфониламино-4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

48. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-метансульфониламино-4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

49. 2-фтор-N- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -5- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

50. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

51. 2-фтор-N- [5- (3-фтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -5- (2-метокси-этиламино) -бензамид;

52. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (2-

метокси-этиламино) -бензамид;

53. 4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -N- [5- (3-этоксидбензил) -1H-индазол-3-ил] -2-нитро-бензамид;

54. 2-амино-4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -N- [5- (3-этоксидбензил) -1H-индазол-3-ил] -бензамид;

55. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

56. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -бензамид;

57. 2-амино-N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -бензамид;

58. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -бензамид;

59. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -2-нитро-бензамид;

60. N- {5- [(3,5-дифторфенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

61. N- {5- [(3,5-дифторфенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

62. N- {5- [(3,5-дифторфенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

63. N- {5- [(3,5-дифторфенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

64. N- {5- [(3,5-дифторфенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

65. N- {5- [(3,5-дифторфенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1,1-диметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

66. N- {5- [(3,5-дифторфенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

67. N-{5-[(3-этокси-фенил) -гидрокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-нитро-бензамид;

68. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -метокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

69. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -метокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

70. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -метокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

71. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -метокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

72. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -метокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

73. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -метокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1,1-диметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

74. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -метокси-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

75. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -этил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

76. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

77. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -этил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

78. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

79. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

80. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1,1-диметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

81. N-{5-[(3,5-дифтор-фенил) -этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

82. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

83. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

84. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

85. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

86. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

87. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1,1-диметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

88. N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

89. N-[5-(3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-1,4-дiazепан-1-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

90. N-[5-(3,5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(2-диметиламино-этил) -метил-амино] -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

91. N-[5-(3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [4-(диметиламино) пиперидин-1-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

92. N-[5-(3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(2S)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

93. N-[5-(3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -3- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

94. N-[5-(3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил] метокси} -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-

иламино) бензамид;

95. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

96. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[2-(диметиламино)этокси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

97. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

98. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

99. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-{[цис-4-(трифторметил)циклогексил]амино} бензамид;

100. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-{[транс-4-(трифторметил)циклогексил]амино} бензамид;

101. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

102. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-1-(пиперидин-4-ил)-1H-пиразол-4-карбоксамид;

103. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(цис-4-гидроксициклогексил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

104. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

105. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

106. 2-[(азетидин-3-илметил)амино]-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

107. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-{[(1-метилазетидин-3-ил)метил]амино}-4-(4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

108. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-

иламино] бензамид;

109. 4- [(азетидин-3-илметил) амино] -N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

110. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] бензамид;

111. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] -4- (морфолин-4-ил) бензамид;

112. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2- метокси-4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

113. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -5- (4-метилпиперазин-1-ил) -3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) пиридин-2-карбоксамид;

114. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) пиридин-3-карбоксамид;

115. 1- [4- { [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] карбамоил} -3- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензил] пиперидин;

116. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- { [(2-метоксиэтил) (метил) амино] метил} -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

117. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- (пирролидин-1-илметил) -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

118. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- (морфолин-4-илметил) -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

119. 4- (азетидин-1-илметил) -N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

120. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1Н-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (4-метил-пиперазин-1-илметил) -бензамид;

121. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2-фтор-5- { [(2S) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] метил} бензамид;

122. N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (морфолин-4-илметил) бензамид;

123. N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1Н-индазол-3-ил] -2-фтор-5-

(S)-2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил)-бензамид;

124. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2R)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}бензамид;

125. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}бензамид;

126. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]карбонил}бензамид;

127. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

128. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2R)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

129. N¹-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-N⁴-[2-(диметиламино)этил]-N⁴-метил-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензол-1,4-дикарбоксамид;

130. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

131. N¹-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-N⁴-[2-(диметиламино)этил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензол-1,4-дикарбоксамид;

132. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[4-метилпиперазин-1-ил]карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

133. N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

134. N¹-[5-(3,5-дифторбензил)-4H-индазол-3-ил]-N⁴-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензол-1,4-дикарбоксамид;

135. N-[5-(2-метил-5-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;

136. 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-N-[5-(пиридин-3-илметил)-1H-индазол-3-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

137. N-[5-бензил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-

ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

138. 4- { [2- { [5- (3,5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] карбамоил } -5- (4-метилпиперазин-1-ил) фенил] амино } пиперидин-1-этилкарбоксилат;

139. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (пиперидин-4-иламино) бензамид;

140. 5- (3,5-дифторбензил) -3- ({ [4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) фенил] карбонил } амино) -1Н-индазол-1-этилкарбоксилат;

141. N- [5- (3,5-дифтор-бензил) -1Н-индазол-3-ил] -2- ((S) -2-метокси-1-метил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

142. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- [(2R) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

143. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- { [(2R) -1-метилпирролидин-2-ил] метокси } -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

144. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- { [(3R) -1-метилпирролидин-3-ил] окси } -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) бензамид;

145. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2-фтор-5- { [(2R) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] метил } бензамид,
и

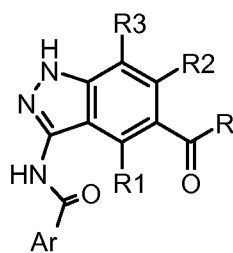
146. N- [5- (3,5-дифторбензил) -1Н-индазол-3-ил] -2-фтор-5- { [(R) -2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил] -бензамид.

Предпочтительным конкретным соединением по изобретению является:

N- [5- (3,5-дифтор-бензил) -1Н-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид.

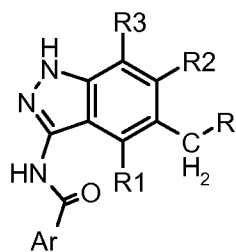
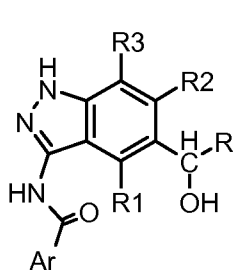
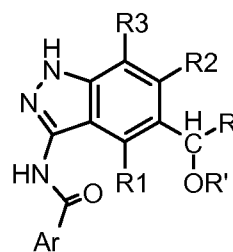
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I) как определено выше, отличающемуся тем, что способ включает:

i) восстановление карбонильного соединения формулы (II):



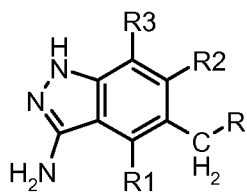
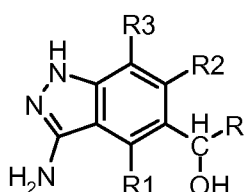
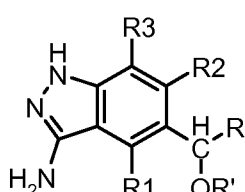
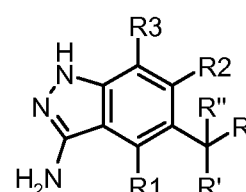
(II)

в которой Ar, R, R₁, R₂ и R₃ имеют значения, определенные выше, с получением соединения формулы (I_A), (I_B) или (I_C):

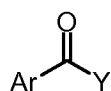
(I_A)(I_B)(I_C)

в которых Ar, R, R₁, R₂, R₃ и R' имеют значения, определенные выше; или

i') введение в реакцию соединения формулы (III_A), (III_B), (III_C) или (III_D):

(III_A)(III_B)(III_C)(III_D)

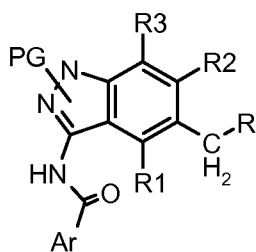
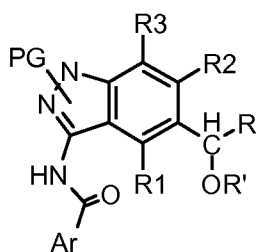
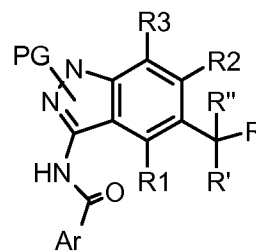
в которых R, R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные выше, с соединением формулы (IV):



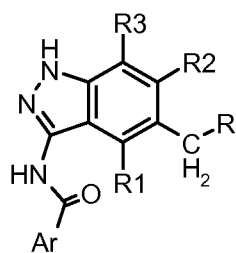
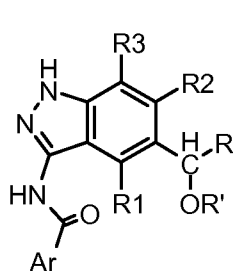
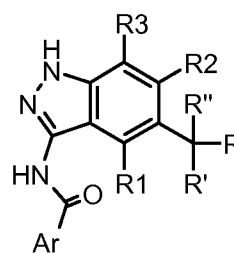
(IV)

в которой Ar имеет значения, определенные выше, и Y обозначает гидроксид или подходящую удаляемую группу, такую как галоген, с получением соединения формулы (I), как определено выше; или

i") удаления защитной группы от соединения формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D):

(XXII_A)(XXII_C)(XXII_D)

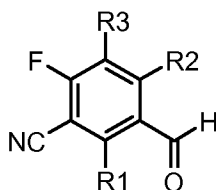
в которых Ar, R, R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные выше, и PG обозначает подходящую защитную группу, такую как бензил, п-метоксибензил, о,п-диметоксибензил или трифенилметил, с получением соединения формулы (I_A), (I_C) или (I_D):

(I_A)(I_C)(I_D)

в которых Ar, R, R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные выше, в случае необходимости разделение полученного соединения на отдельные изомеры, превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I), и/или в фармацевтически приемлемую соль, если это желательно.

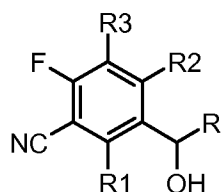
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I_A), (I_B) или (I_C), как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (II), как определено выше, получают согласно следующим стадиям:

а) введение соединения формулы (XII):



(XII)

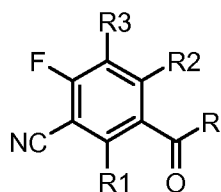
в которой R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше, в реакцию с металлоорганическим соединением формулы RMgZ (XIII), а именно, реактивом Гриньяра, в котором R имеет значения, определенные выше, и Z обозначает галоген, с получением соединения формулы (XI):



(XI)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше;

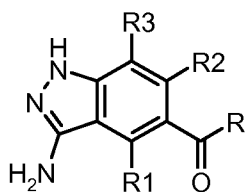
b) окисление полученного соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (X):



(X)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше;

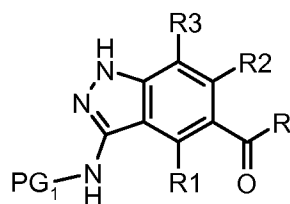
c) введение полученного соединения формулы (X) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (IX):



(IX)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше;

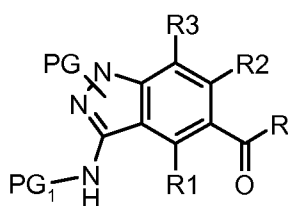
d) защита полученного соединения формулы (IX) с получением соединения формулы (VIII):



(VIII)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше, и PG₁ обозначает подходящую защитную группу, такую как трифторацетил;

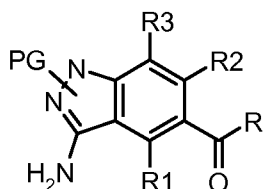
е) защита полученного соединения формулы (VIII) с получением соединения формулы (VII):



(VII)

в которой R, R1, R2, R3, PG и PG₁ имеют значения, определенные выше;

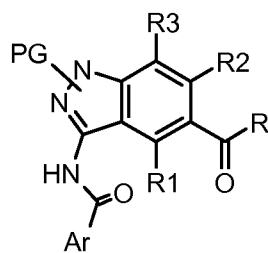
ф) удаление защитной группы PG₁ из полученного соединения формулы (VII) с получением соединения формулы (VI):



(VI)

в которой R, R1, R2, R3 и PG имеют значения, определенные выше;

г) введение полученного соединения формулы (VI) в реакцию с соединением формулы (IV), как определено выше, с получением соединения формулы (V):



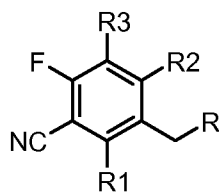
(V)

в которой Ar, R, R1, R2, R3 и PG имеют значения, определенные выше;

h) удаление защитной группы из полученного соединения формулы (V) с получением соединения формулы (II), как определено выше.

Настоящее изобретение также относится способу получения соединения формулы (I_A), как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (III_A), как определено выше, получают согласно следующим стадиям:

j) восстановление соединения формулы (XI), как определено выше, в присутствии подходящего реактива, такого как, например, NaI и Me₃SiCl, с получением соединения формулы (XIV):

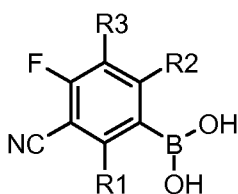


(XIV)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше;

или

k) введение соединения бороновой кислоты формулы (XV):



(XV)

в которой R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше, в реакцию с соединением формулы (XVI):



(XVI)

в которой R имеет значения, определенные выше, и W обозначает атом галогена, такой как бром или йод, или подходящую удаляемую группу, такую как сульфаты, такие как метансульфонат или трифторметансульфонат, или фосфаты в присутствии подходящего катализатора, такого как катализатор на основе палладия, с получением соединения формулы (XIV), как определено выше;

l) введение полученного соединения формулы (XIV) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_A), как определено выше.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I_B), как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (III_B), как определено выше, получают согласно следующим стадиям:

l') введение соединения формулы (XI), как определено выше, в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_B), как определено выше.

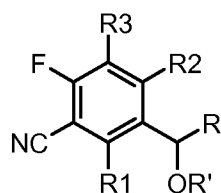
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I_C), как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (III_C), как определено выше, получают согласно следующим стадиям:

m) введение соединения формулы (XI), как определено выше, в реакцию с электрофильным алкилирующим агентом формулы (XVIII):



(XVIII)

в которой R' имеет значения, определенные выше, и W обозначает атом галогена, такой как хлор, бром или йод, или подходящую удаляемую группу, такую как сульфаты, такие как метансульфонат или трифторметансульфонат, с получением соединения формулы (XVII):

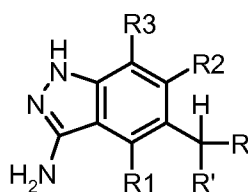


(XVII)

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше;

l''') введение полученного соединения формулы (XVII) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_C), как определено выше.

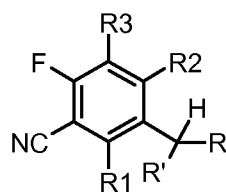
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I_D), как определено выше, отличающемуся тем, что, соединение формулы (III_{D1}), в котором R'' обозначает водород, имеющее формулу:

(III_{D1})

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше, получают согласно следующим стадиям:

n) введение соединения формулы (XIV), определенной выше, в реакцию с соединением формулы (XVIII), как определено выше;

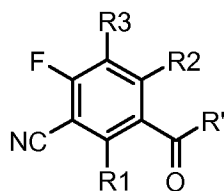
l''') введение полученного соединения формулы (XIX_{D1}):

(XIX_{D1})

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше, в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_{D1}), как определено выше;

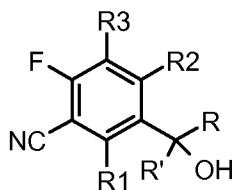
или

о) введение соединения формулы (XXI):



(XXI)

в которой R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше, в реакцию с соединением формулы (XIII), как определено выше, с получением соединения формулы (XX):

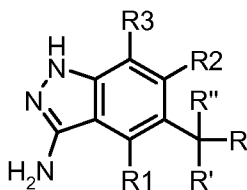


(XX)

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше;

р) восстановление полученного соединения формулы (XX) с получением соединения формулы XIX_{D1}, как определено прежде.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I_D), как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (III_{D2}), в котором R'' имеет значения, определенные выше, но не является водородом, имеющее формулу:

(III_{D2})

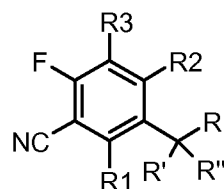
в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше, получают согласно следующим стадиям:

q) введение соединения формулы (XIX_{D1}), как определено выше, в реакцию с электрофильным алкилирующим агентом формулы (XXIII):

R''-W'

(XXIII)

в которой R'' и W' имеют значения, определенные выше, с получением соединения формулы (XIX_{D2}):

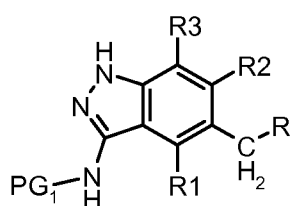
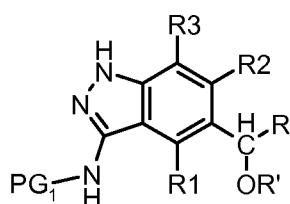
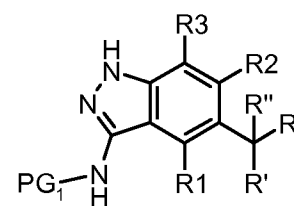
(XIX_{D2})

в которой R, R₁, R₂, R₃ и R' имеют значения, определенные выше, и R'' имеет значения, определенные выше, но не является водородом;

l^{lv}) введение полученного соединения формулы (XIX_{D2}) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_{D2}), как определено выше.

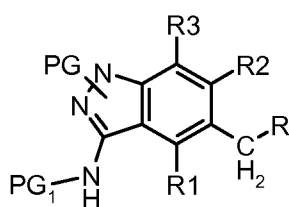
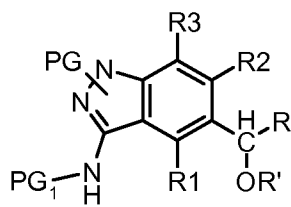
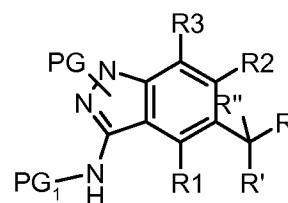
Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (I_A), (I_C) или (I_D), как определено выше, отличающемуся тем, что соединение формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), как определено выше, получают согласно следующим стадиям:

r) защита соединения формулы (III_A), (III_C) или (III_D), как определено выше, с получением соединения формулы (XXIV_A), (XXIV_C) или (XXIV_D):

(XXIV_A)(XXIV_C)(XXIV_D)

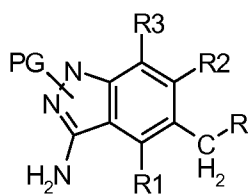
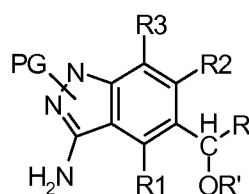
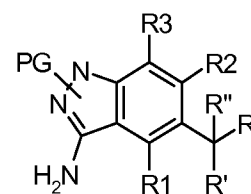
в которых R, R₁, R₂, R₃, R, R'' и PG₁ имеют значения, определенные выше;

s) защита полученного соединения формулы (XXIV_A), (XXIV_C) или (XXIV_D) с получением соединения формулы (XXV_A), (XXV_C) или (XXV_D):

(XXV_A)(XXV_C)(XXV_D)

в которых R, R₁, R₂, R₃, R, R'', PG и PG₁ имеют значения, определенные выше;

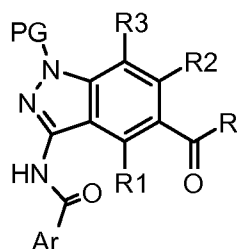
t) удаление защитной группы PG₁ из полученного соединения формулы (XXV_A), (XXV_C) или (XXV_D) с получением соединения формулы (XXVI_A), (XXVI_C) или (XXVI_D):

(XXVI_A)(XXVI_C)(XXVI_D)

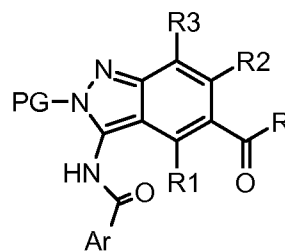
в которых R, R₁, R₂, R₃, R, R'' и PG имеют значения, определенные выше;

u) введение полученного соединения формулы (XXVI_A), (XXVI_C) или (XXVI_D) в реакцию с соединением формулы (IV), как определено выше, с получением соединения формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), как определено выше.

Должно быть отмечено, что соединение формулы (V), как определено выше, может быть в любой из его изомерных форм а или б или в виде смеси обеих форм:



(Va)



(Vb)

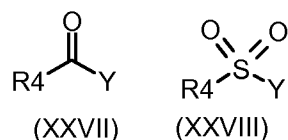
Аналогично, соединение формулы (XXII_A), (XXII_C), (XXII_D), (XXV_A), (XXV_C), (XXV_D), (XXVI_A), (XXVI_C) и (XXVI_D), как

определено выше, может быть в любой из его изомерных форм *a* или *b*.

Соединение формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D) может быть преобразовано в другое соединение формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D), причем указанное превращение выполняют путем одной или более из следующих реакций:

1) восстановление соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NO₂, с получением соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D), в которой такой заместитель представляет собой NH₂;

2) ацилирование соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NH₂, реакцией с ацилирующим агентом формулы (XXVII) или (XXVIII):



в которых R4 и Y имеют значения, определенные выше, с получением соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D), в которой такой заместитель представляет собой остаток NHCOR4 или NHSO₂R4, причем R4 имеет значения, определенные выше;

3) введение соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NH₂, в реакцию с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии восстановителя, с получением соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) и (XXII_D), в которой такой заместитель представляет собой группу NR₅R₆, в которой один из R₅ или R₆ обозначает водород, а другой обозначает в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, гетероциклил, арил, R₈R₉N-C₂-C₆ алкил, R₈O-C₂-C₆ алкил, причем R₈ и R₉ имеют значения, определенные выше.

Соединение формулы (I) может быть преобразовано в другое

соединение формулы (I), причем указанное превращение выполняют путем одной или более из следующих реакций:

4) восстановление соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NO_2 , с получением соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой NH_2 ;

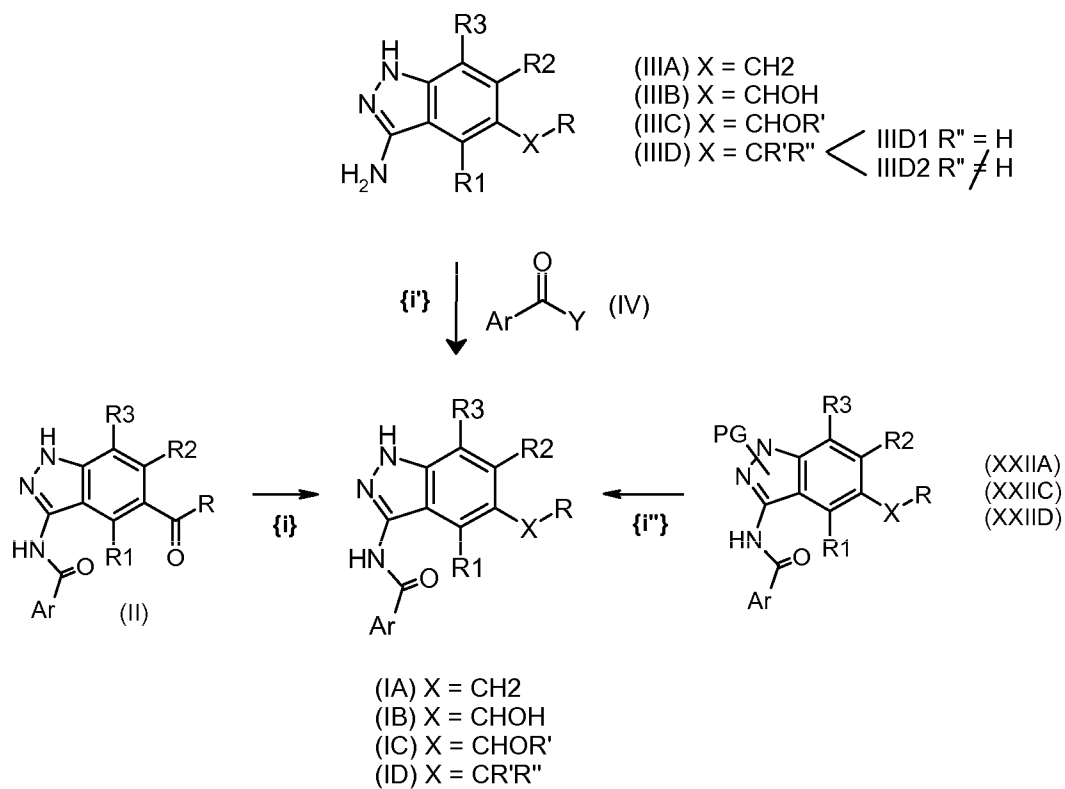
5) ацилирование соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NH_2 , реакцией с соединением формулы (XXVII) или (XXVIII), как определено выше, с последующим селективным удалением защитной группы для ацильной группы на пиразольном кольце с получением соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой остаток NHCOR_4 или NHSO_2R_4 , в котором R_4 имеет значения, определенные выше;

6) введение соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NH_2 , в реакцию с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии восстановителя, с получением соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой группу NR_5R_6 , в которой один из R_5 или R_6 имеет значения, определенные как в случае превращения 3).

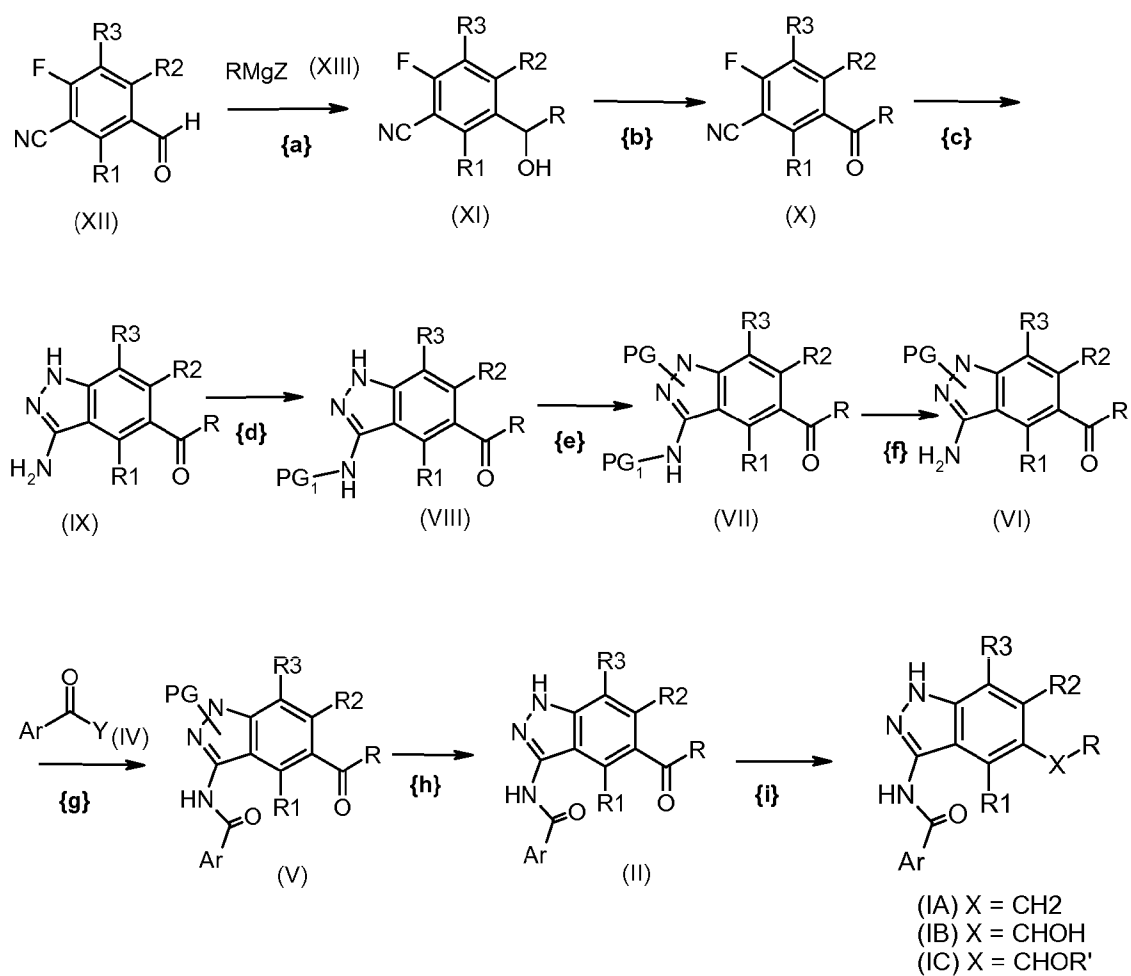
Синтез соединения формулы (I), согласно способу синтеза, описанному выше, может осуществляться постадийно, причем каждое промежуточное соединение выделяют и очищают стандартными методами очистки, такими как, например, хроматография на колонках, перед выполнением последующей реакции. Альтернативно, две или более стадии последовательного синтеза могут быть выполнены в так называемой процедуре "с одним резервуаром", как известно из уровня техники, причем только соединение, получаемое в результате двух или более стадий, выделяют и очищают.

Схемы 1-4 ниже демонстрируют получение соединения формулы (I), в которой X, Ar, R, R_1 , R_2 и R_3 имеют вышеуказанные значения.

CXEMA 1



CXEMA 2



CXEMA 3

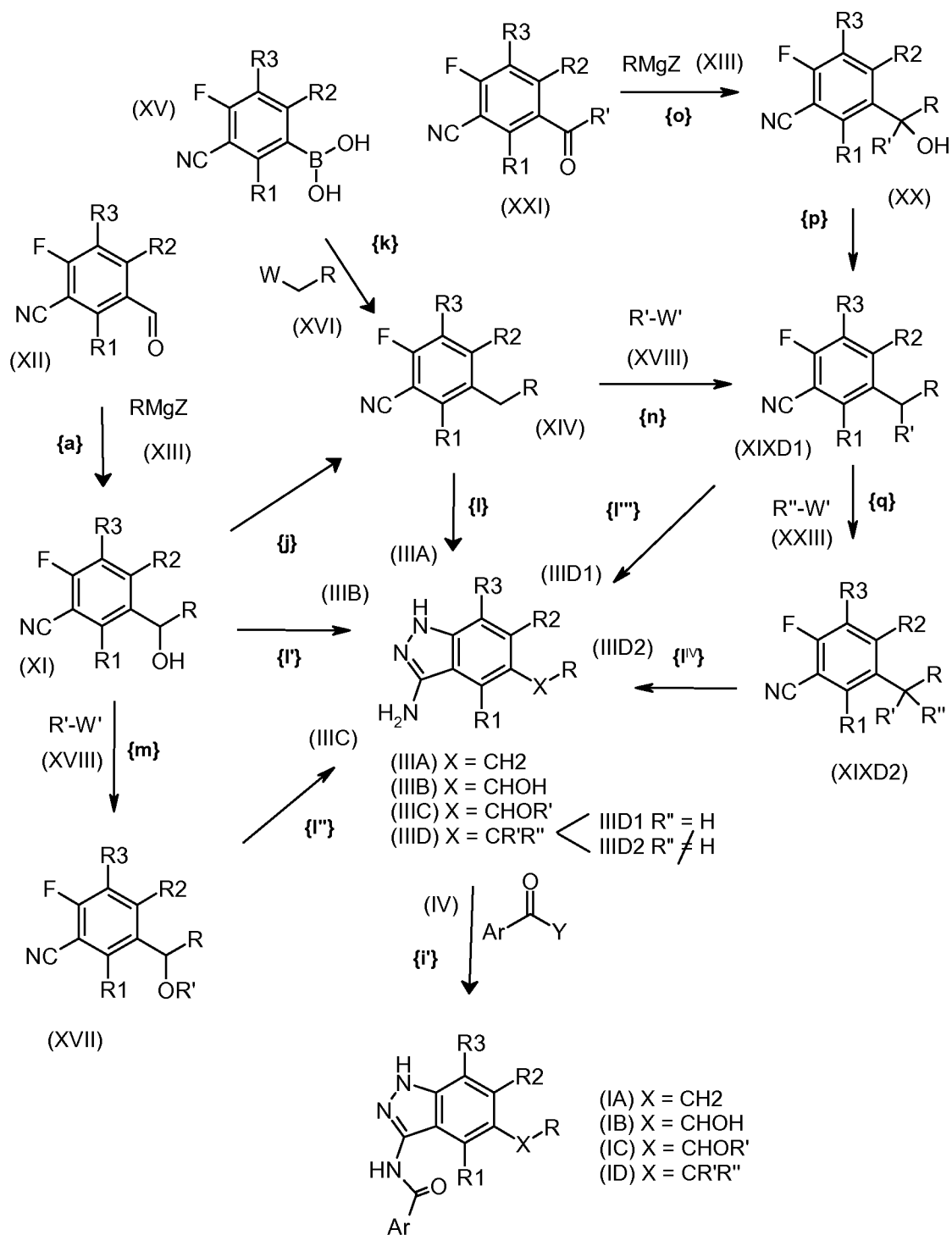
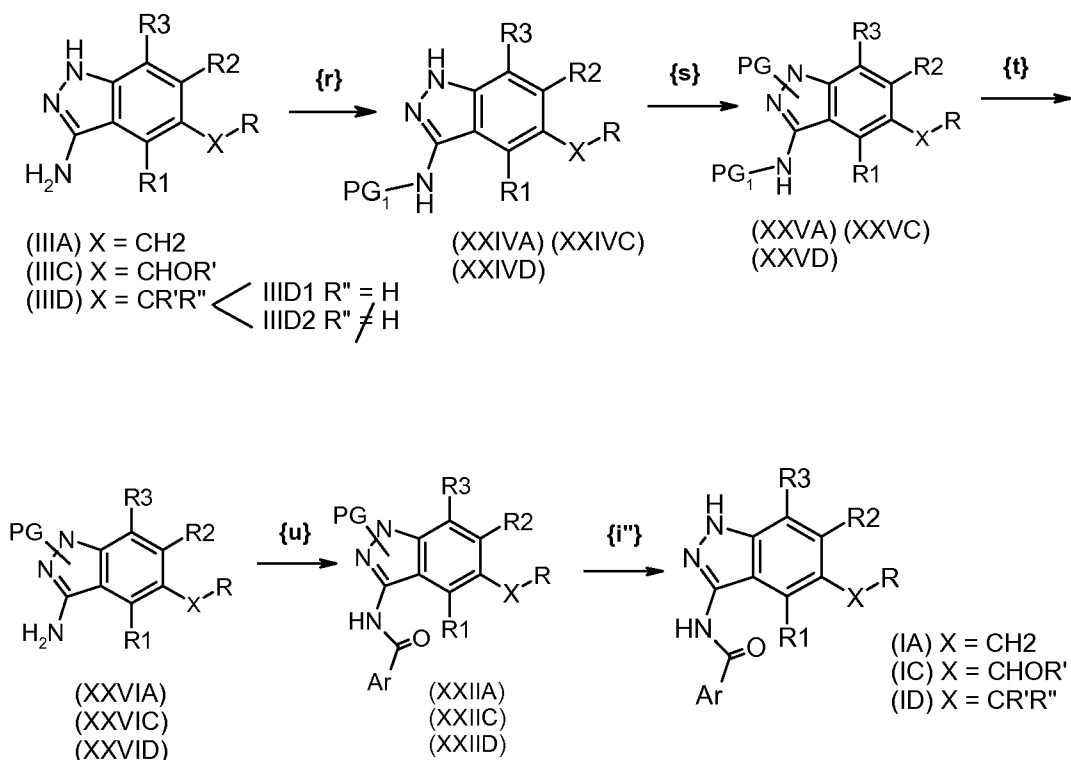


СХЕМА 4



Согласно стадии i), соединение формулы (I_A), (I_B) или (I_C) может быть получено восстановлением соединения формулы (II) различными путями и в различных экспериментальных условиях, известных в данной области. Предпочтительно, это восстановление проводят в присутствии боргидрида натрия, цианоборгидрида натрия, боргидрид натрия/трифторуксусная кислота, цинк/соляная кислота, хлорид олова/уксусная кислота, в подходящем растворителе, таком как толуол, дихлорметан, хлороформ, простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, метанол, этанол, изопропанол, уксусная кислота, при температуре в пределах от приблизительно -10°C до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 1 часа до приблизительно 96 часов. Согласно экспериментальным условиям, соединение формулы (I_A), (I_B) или (I_C) может быть выделено как основной продукт.

Согласно стадии i') соединение формулы (I_A), (I_B), (I_C) или (I_D) может быть получено введением соединения формулы (III_A), (III_B), (III_C) или (III_D) в реакцию с соединением формулы (IV) различными путями и в различных экспериментальных условиях,

которые широко известны в данной области применительно к реакциям конденсации. Предпочтительно, соединение формулы (IV), в которой Y обозначает гидроксигруппу, превращают в его соответствующий ацилхлорид, в котором Y обозначает хлор, в присутствии тионилхлорида или оксалилхлорида, в подходящем растворителе, таком как толуол, дихлорметан, хлороформ, простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, при температуре в пределах от приблизительно -10°C до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 1 часа до приблизительно 96 часов. Ацилхлориды выделяют выпариванием растворителя и далее вводят в реакцию с (III_A), (III_B), (III_C) или (III_D) в присутствии основания, такого как пиридин, триэтиламин или N-этилдиизопропиламин, в подходящем растворителе, таком как толуол, дихлорметан, хлороформ, простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, при температуре в пределах от приблизительно -40°C до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 1 часа до приблизительно 96 часов. Альтернативно, соединение формулы (IV) вводят в реакцию с соединением формулы (III_A), (III_B), (III_C) или (III_D) в присутствии активатора, такого как гидроксibenзотриазол, дициклогексил карбодиимид, диизопропил карбодиимид, 1-этил-3-(3'-диметиламино)карбодиимид гидрохлорид. Предпочтительно, эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, и в присутствии акцептора протонов, такого как, например, пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, при температуре в пределах от температуры окружающей среды до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов.

Согласно стадии i'') соединение формулы (I_A), (I_C) или (I_D) может быть получено удалением защитной группы из соединения формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D) различными путями и в различных экспериментальных условиях, которые широко известны в данной области. Предпочтительно, в случае остатка ацила, эту реакцию проводят в основных условиях, например в присутствии

гидроксида натрия, гидроксида калия, гидроксида лития или гидроксида бария, или третичного амина, такого как триэтиламин или диизопропилэтиламин, или гидразина, и в подходящем растворителе, таком как метанол, этанол, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, вода и их смеси. Как правило, реакцию проводят при температуре в пределах от температуры окружающей среды до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов. В случае, если PG обозначает подходящую защитную группу, такую как бензил, п-метоксибензил, о,п-диметоксибензил или трифенилметил, превращение может быть осуществлено в условиях, аналогичных описанным на стадии h). Согласно стадии a), превращение соединения формулы (XII) в соединение формулы (XI) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях согласно обычным способам, которые широко известны в литературе при использовании реактивов Гриньяра формулы (XIII). Предпочтительно, реакцию соединения формулы (XII) с металлорганическими реактивами проводят в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан и простой диэтиловый эфир, при температуре в пределах от -78°C до температуры окружающей среды и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов.

Согласно стадии b), окисление соединения формулы (XI) до соединения формулы (X) может быть выполнено различными путями, согласно обычным способам для окисления спиртов до кетонов. Предпочтительно, эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, этанол, трет-бутанол, вода, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, толуол, уксусная кислота, трифторуксусная кислота, дихлорметан, дихлорэтан, ацетонитрил, диметилсульфоксид или их смеси, в присутствии подходящего окислителя, такого как, например, 3-хлорпербензойная кислота, пероксид водорода, перйодинан Десса-Мартина, оксон, перманганат калия, перйодат натрия, йодная кислота и каталитический оксид хрома (VI), тетрапропиламмоний перрутат, хлорид рутения. Как правило, реакцию проводят при

температуре в пределах от -78°C до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов.

Согласно стадии с), превращение соединения формулы (X) в соединение формулы (IX) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях, которые широко известны в области получения 3-аминоиндазолов. Предпочтительно реакцию соединения формулы (X) с гидразином проводят в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, диметилсульфоксид, ацетонитрил, метанол, этанол или н-бутанол при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от 1 часа до приблизительно 96 часов. Добавление кислоты, такой как, предпочтительно, соляная кислота или уксусная кислота, может потребоваться, чтобы катализировать реакцию.

Согласно стадии d), соединение формулы (IX) может быть преобразовано в соединение формулы (VIII) различными путями и в различных экспериментальных условиях, которые широко известны в области защиты первичной аминогруппы. Предпочтительно, реакцию проводят путем обработки избытком трифторуксусного ангидрида или хлорангидрида трифторуксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран, толуол, дихлорметан. Как правило, реакцию проводят при температуре в пределах от 0°C до приблизительно 110°C и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов. Обработка реакционной смеси протонным растворителем, таким как, например, вода, метанол, этанол, или их смесями, или водным раствором гидрокарбоната натрия приводит к селективному гидролизу трифторацетильной группы на индазольном кольце. В случае получения фталимидного производного, реакцию проводят путем обработки фталевым ангидридом в основных условиях, например в присутствии 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ена, N,N-диметиламинопиридина, пиридина, триэтиламина, и в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, тетрагидрофуран, N,N-диметилформамид, толуол, дихлорметан, вода и их смеси. Как

правило, реакцию проводят при температуре в пределах от температуры окружающей среды до приблизительно 110°C и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов.

Согласно стадии e), реакция соединения формулы (VIII) с получением соединения формулы (VII) может быть осуществлена различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, когда PG обозначает трифенилметильную группу, реакцию проводят путем обработки трифенилхлорметаном в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, и в присутствии акцептора протонов, такого как, предпочтительно, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, пиридин, при температуре в пределах от температуры окружающей среды до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов.

Согласно стадии f), соединение формулы (VII) может быть преобразовано в соединение формулы (VI) удалением подходящей защитной группы, такой как трифторацетильная группа, согласно обычным способам. Предпочтительно реакцию проводят путем обработки органическим или неорганическим основанием, таким как карбонат калия, гидроксид натрия, аммиак, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, дихлорметан, толуол, 1,4-диоксан, метанол, этанол, вода или их смеси, при температуре в пределах от температуры окружающей среды до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов.

Согласно стадии g), соединение формулы (VI) может быть преобразовано в соединение формулы (V) различными путями и в различных экспериментальных условиях, которые широко известны в области реакций конденсации. Предпочтительно, превращение осуществляют путем, аналогичном описанному для стадии i').

Согласно стадии h), соединение формулы (V) может быть преобразовано в соединение формулы (II) удалением защитной

группы для атома азота эндоциклического индазола согласно обычным способам, позволяющим осуществить селективный гидролиз бензильной, 4-метоксибензильной, 2,4-диметоксибензильной и трифенилметильной защитных групп. Предпочтительно, эту реакцию проводят в кислых условиях, предпочтительно в присутствии неорганической или органической кислоты, такой как хлористоводородная, трифторуксусная или метансульфоная кислоты, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, 1,4-диоксан, низший спирт, такой как метанол или этанол, при температуре в пределах от температуры окружающей среды до приблизительно 80°C и в течение времени, варьирующего от приблизительно 1 часа до приблизительно 48 часов. В альтернативном варианте, эти реакции проводят в восстановительных условиях, например, в присутствии водорода и гидрирующего катализатора в подходящем растворителе, таком как этанол, метанол, этилацетат или их смесь. Катализатор обычно представляет собой металл, чаще всего такой как производное палладия, например, гидроксид палладия или палладиевая чернь.

Согласно стадии j), восстановление соединения формулы (XI) до соединения формулы (XIV) может быть выполнено различными путями, согласно обычным способам восстановления спиртов до алкана. Предпочтительно, эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, этанол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, уксусная кислота, дихлорметан, ацетонитрил или их смеси, в присутствии подходящей восстанавливающей системы, такой как, например, триметилсилил хлорид/йодид натрия, дихлордиметилсилан/йодид натрия, триэтилсилан/трифторуксусный ангидрид, боргидрид натрия/трифторуксусная кислота. Как правило, реакцию проводят при температуре в пределах от -10°C до температуры кипения растворителя, и в течение времени, варьирующего от приблизительно 30 мин. до приблизительно 96 часов.

Согласно стадии k), превращение соединения формулы (XV) в соединение формулы (XIV) в присутствии соединения формулы (XVI) может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам сочетания производных бора, а именно, Suzuki-подобными

реакциями. Предпочтительно, эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как, например, этанол, вода, тетрагидрофуран, диоксан, ацетон, N,N-диметилформаид, диметоксиэтан, толуол, ксилол или их смеси, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбоната натрия, калия или цезия, фосфат калия, гидроксид натрия или фторид цезия, при температуре в пределах от -20°C до температуры кипения растворителя и в течение времени, варьирующего от 1 часа до приблизительно 96 часов. Катализатором обычно является металл, чаще всего такой как производное палладия, например, хлорид палладия или ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда, такого как, например, трифенилфосфин.

Согласно стадии l), превращение соединения формулы (XIV) в соединение формулы (III_A) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии c).

Согласно стадии l'), превращение соединения формулы (XI) в соединение формулы (III_B) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии c).

Согласно стадии m), превращение соединения формулы (XI) в соединение формулы (XVII) в присутствии соединения формулы (XVIII) может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам осуществления реакций O-алкилирования. Предпочтительно, эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как, например, тетрагидрофуран, диоксан, N,N-диметилформаид, диметоксиэтан, в присутствии подходящего основания, такого как, например, триэтиламин, диизопропилэтиламин, карбонат натрия, калия или цезия, гидрид натрия, при температуре в пределах от -78°C до температуры кипения растворителя и в течение времени, варьирующего от 1 часа до приблизительно 96 часов. Алкилирующим агентом обычно является галоген или производное сульфонов; чаще всего

удаляемая группа представляет собой йод, бром, трифлат или мезилат.

Согласно стадии 1'''), превращение соединения формулы (XVII) в соединение формулы (III_C) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии с).

Согласно стадии n), превращение соединения формулы (XIV) в соединение формулы (XIX_{D1}) в присутствии соединения формулы (XVIII) может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам осуществления реакций С-алкилирования. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии m).

Согласно стадии 1''''), превращение соединения формулы (XIX_{D1}) в соединение формулы (III_{D1}) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии с).

Согласно стадии o), превращение соединения формулы (XXI) в соединение формулы (XX) в присутствии соединения формулы (XIII) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии a).

Согласно стадии p), превращение соединения формулы (XX) в соединение формулы (XIX_{D1}) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии j).

Согласно стадии q) превращение соединения формулы (XIX_{D1}) в соединение формулы (XIX_{D2}) в присутствии соединения формулы (XXIII) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии m).

Согласно стадии 1^{IV}), превращение соединения формулы (XIX_{D2}) в соединение формулы (III_{D2}) может быть осуществлено различными путями и в различных экспериментальных условиях.

Предпочтительно, его осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии с).

Согласно стадии r), соединение формулы (III_A), (III_C) или (III_D) может быть преобразовано в соединение формулы (XXIV_A), (XXIV_C) или (XXIV_D) различными путями и в различных экспериментальных условиях, которые широко известны в области защиты первичной аминогруппы. Предпочтительно, это превращение осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии d).

Согласно стадии s), реакция соединения формулы (XXIV_A), (XXIV_C) или (XXIV_D), чтобы получить соединение формулы (XXV_A), (XXV_C) или (XXV_D), может быть осуществлена различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, ее осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии e).

Согласно стадии t), соединение формулы (XXV_A), (XXV_C) или (XXV_D) может быть преобразовано в соединение формулы (XXVI_A), (XXVI_C) или (XXVI_D) удалением подходящей защитной группы, такой как трифторацетильная группа, согласно обычным способам. Предпочтительно, это превращение осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии f).

Согласно стадии u), соединение формулы (XXVI_A), (XXVI_C) или (XXVI_D) может быть преобразовано в соединение формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D) различными путями и в различных экспериментальных условиях, которые широко известны в области реакций конденсации. Предпочтительно, это превращение осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии i').

Согласно преобразованию, описанному в l), восстановление соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой нитро, до соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), в которой такой заместитель представляет собой amino, может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам, известным в литературе. Предпочтительно, это превращение осуществляют в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, этанол, вода, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, N,N-диметилформамид, уксусная кислота или их смесь, в присутствии подходящего восстановителя,

такого как, например, водород, и гидрирующего катализатора, или обработкой циклогексеном или циклогексадиеном, или муравьиной кислотой или формиатом аммония и гидрирующим катализатором, или металлом, таким как железо или цинк, в присутствии неорганической кислоты, такой как соляная кислота, или обработкой хлоридом олова (II), при температуре в пределах от 0°C до температуры кипения растворителя и в течение времени, варьирующего от 1 часа до приблизительно 96 часов. Гидрирующим катализатором обычно является металл, чаще всего палладий, который может использоваться в чистом виде или на угле в качестве носителя.

Согласно преобразованию, описанному в 2), ацилирование соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой амина, реакцией с ацетилирующим реагентом формулы (XXVII) или (XXVIII), с получением соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), в которой такой заместитель представляет собой остаток NHCOR₄ или NHSO₂R₄, может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам, известным в литературе. Предпочтительно, это превращение осуществляют путем, аналогичным описанному для стадии i').

Согласно преобразованию, описанному в 3), восстановительное аминирование соединения формулы (II), (V), (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой амина, реакцией с подходящим альдегидом или кетоном может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам гидроалкилирования. Предпочтительно, эту реакцию проводят в подходящем растворителе, таком как, например, метанол, N,N-диметилформаид, дихлорметан, тетрагидрофуран или их смеси, в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, боргидрид натрия, тетра-алкиламмоний боргидрид, цианоборгидрида натрия, триацетоксиборгидрид натрия, тетраметиламмоний триацетоксиборгидрид, и в присутствии кислотного катализатора, такого как, например, уксусная кислота или трифторуксусная

кислота, при температуре в пределах от приблизительно 0°C до температуры кипения растворителя и в течение времени, варьирующего от 1 часа до приблизительно 96 часов.

Согласно преобразованию, описанному в 4), восстановление соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой нитро, до соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой amino, может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам, известным в литературе. Предпочтительно, это превращение осуществляют путем, аналогичным описанному для преобразования 1).

Согласно преобразованию, описанному в 5), ацилирование соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой amino, реакцией с ацетилирующим реагентом формулы (XXVII) или (XXVIII), с получением соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой остаток NHCOR_4 или NHSO_2R_4 , может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам, известным в литературе. Предпочтительно, это превращение осуществляют путем, аналогичным описанному для преобразования 2).

Согласно преобразованию, описанному в 6), восстановительное аминирование соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой amino, реакцией с подходящим альдегидом или кетоном может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам гидроалкилирования. Предпочтительно, эту реакцию проводят в условиях, аналогичных описанным для преобразования 3).

Специалисту известно, что, когда соединение формулы (IV) или формулы (XXVII) несет функциональные группы, которые могут препятствовать реакции ацилирования, такие группы должны быть защищены перед выполнением реакции. В частности, когда соединение формулы (IV) или формулы (XXVII) замещено остатками общей формулы NR_5R_6 , OR_7 , SR_7 , $\text{R}_8\text{R}_9\text{N}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил или $\text{R}_{80}-\text{C}_1-\text{C}_6$ алкил, в которых R7 или по меньшей мере один из R5 и R6 или по

меньшей мере один из R8 и R9 обозначает водород, такие группы могут быть защищены, как известно в данной области. Специалисту также известно, что такая защитная группа может быть удалена только после реакции или на более поздней стадии способа синтеза.

Удаление защитной группы из соединения формулы (I), (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D), в которой Ar обозначает замещенный арил и один из заместителей представляет собой защищенную аминогруппу, может быть осуществлено различными путями согласно обычным способам удаления защитных групп для аминогрупп. В зависимости от защитной группы для аминогруппы, эта реакция может проводиться по-разному. В одном аспекте, такая реакция может быть осуществлена путем обработки неорганической кислотой, такой как хлористоводородная, серная или хлорная кислота, или органической кислотой, такой как трифторуксусная или метансульфоная кислота, в подходящем растворителе, таком как вода, метанол, этанол, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, простой диэтиловый эфир, простой диизопропиловый эфир, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, дихлорметан, или в их смесях, при температуре от -10°C до 80°C, и в течение времени в пределах от 30 минут до 48 часов. В другом аспекте такая реакция может быть осуществлена путем обработки неорганическим основанием, таким как гидроксид лития или натрия или калия, или карбонат натрия или калия или цезия, или органическим основанием, таким как триэтиламин или N,N-диизопропилэтиламин, или безводным гидразином или гидратом гидразина в подходящем растворителе, таком как вода, метанол, этанол, 1,4-диоксан, тетрагидрофуран, простой диэтиловый эфир, простой диизопропиловый эфир, ацетонитрил, N,N-диметилформамид, дихлорметан или их смеси, при температуре в пределах от -10°C до 80°C, и в течение времени в пределах от 30 минут до 72 часов.

Замещенные производные индазола можно получить, используя стандартные процедуры органического синтеза, как описано, например, в Smith, Michael - March's Advanced Organic Chemistry: reactions mechanisms and structure - 5th Edition,

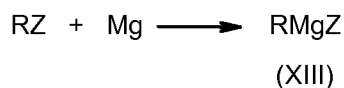
Michael B. Smith and Jerry March, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 2001. Специалисту известно, что превращение химической функции в другую может потребоваться, чтобы один или более реакционных центров в соединении, содержащем эту функцию, были защищены, чтобы избежать нежелательных побочных реакций. Защита таких реакционных центров, и последующее удаление защитных групп в конце синтетических превращений, может быть осуществлено путем стандартных процедур, описанных, например, в: Green, Theodora W. and Wuts, Peter G. M. - Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1999.

В случаях, если соединение формулы (I) содержит один или более центров асимметрии, указанное соединение может быть разделено на отдельные изомеры в соответствии с процедурами, известными специалисту. Такие процедуры включают стандартные хроматографические методы, включая хроматографию с использованием хиральной стационарной фазы, или кристаллизацию. Общие способы разделения соединений, содержащих один или более центров асимметрии, описаны, например, в Jacques, Jean; Collet, Andre; Wilen, Samuel H., - Enantiomers, Racemates, and Resolutions, John Wiley & Sons Inc., New York (NY), 1981.

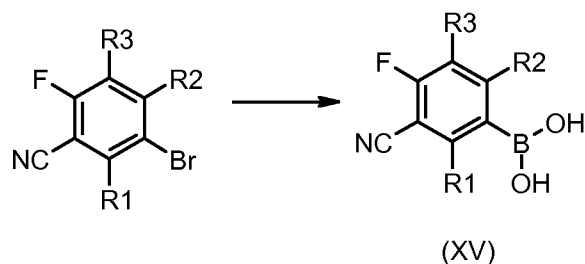
Соединение формулы (I) может также быть преобразовано в фармацевтически приемлемую соль согласно стандартным процедурам, которые известны специалисту. Альтернативно, соединение формулы (I), которое получено в форме соли, может быть преобразовано в свободное основание или свободную кислоту согласно стандартным процедурам, которые известны специалисту.

Исходные материалы способа согласно настоящему изобретению, то есть, соединения формулы (XII), (XIII), (XV), (XVI), (XVIII), (XXIII) и (XXI), либо являются коммерчески доступными, либо могут быть получены при использовании известных способов.

Например, соединения формулы (XIII) могут быть легко получены согласно обычным процедурам, которые широко известны в области получения реактивов Гриньяра, как показано на следующей схеме:



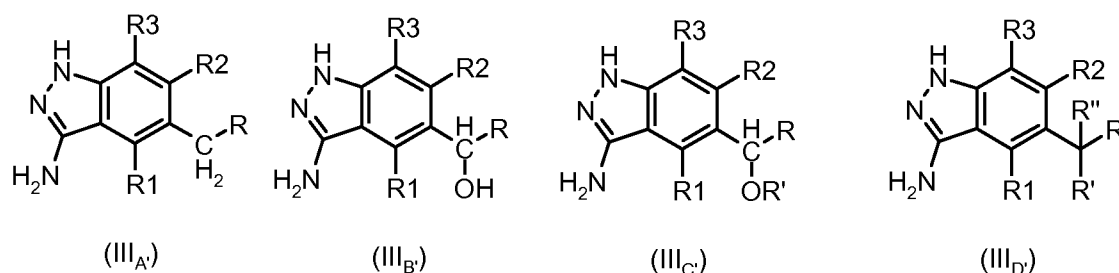
Например, соединения формулы (XV) могут быть легко получены из соответствующих производных галогена, как показано на следующей схеме (см. например WANG, X.-J. et al; Org Lett 2006, 8 (2), 305-307):



Например, соединения формулы (XVI) могут быть легко получены с использованием соответствующих спиртовых производных согласно обычным способам синтеза.

Например, соединения формулы (XXI) могут быть легко получены окислением соответствующих спиртовых производных согласно обычным способам синтеза.

Другой объект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формулы (III_{A'}), (III_{B'}), (III_{C'}) или (III_{D'}):

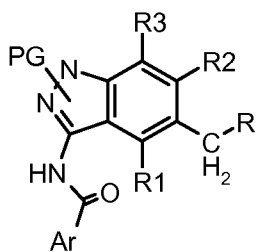
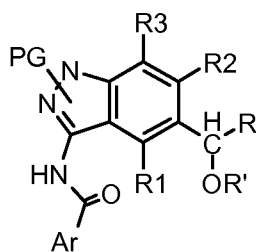
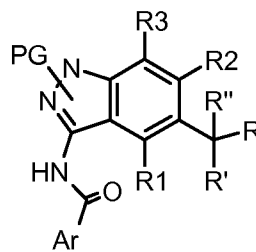


в которых R обозначает в случае необходимости замещенный C₃-C₆ циклоалкил, арил или гетероарил, и

R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные выше, при условии, что следующие соединения исключены:

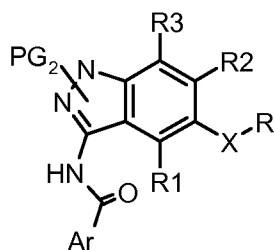
- 6-(3-амино-1H-индазол-5-илметил)-3-изопропил-1-(2,4,6-трихлор-фенил)-1,7-дигидро-пиразоло[3,4-d]пиримидин-4-он и
- 1-[(3-амино-1H-индазол-5-ил)метил]-3-({1-[2-(диметиламино)этил]-1H-бензимидазол-2-ил}метил)-1,3-дигидро-2H-бензимидазол-2-он.

Другой объект настоящего изобретения относится к промежуточному соединению формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D):

(XXII_A)(XXII_C)(XXII_D)

в которых Ar, R, R₁, R₂, R₃, R', R'' и PG имеют значения, определенные выше.

Другой объект настоящего изобретения относится к соединению формулы (XXVII):

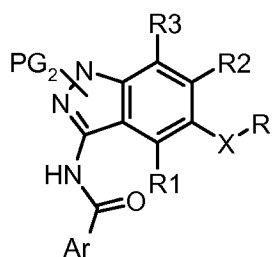


(XXVII)

в которой Ar, R, R₁, R₂ и R₃ имеют значения, определенные выше, и PG₂ обозначает этоксикарбонил или 2-метоксиэтилкарбонил.

Настоящее изобретение также относится к способу получения соединения формулы (XXVII), как определено выше, отличающемуся тем, что способ включает:

v) защиту соединения формулы (I), как определено выше, с получением соединения формулы (XXVII)



(XXVII)

в которой R, R₁, R₂, R₃ и PG₂ имеют значения, определенные выше.

Согласно стадии v), защита соединения формулы (I) с получением соединения формулы (XXVII) может быть осуществлена различными путями и в различных экспериментальных условиях. Предпочтительно, эту реакцию осуществляют путем обработки основанием, таким как диизопропиламид лития, гидрид натрия или бис(триметилсилил)амид лития, натрия или калия, в подходящем растворителе, таком как, например, толуол, тетрагидрофуран, 1,4-диоксан, простой диэтиловый эфир, N,N-диметилформаид, диметоксиэтан, при температуре в пределах от -78°C до температуры окружающей среды и в течение времени, варьирующего от приблизительно 10 минут до приблизительно 96 часов. Электрофилом обычно является хлорформиатное производное, такое как, например, этил хлорформиат или 2-метоксиэтил хлорформиат.

ФАРМАКОЛОГИЯ

Сокращения и аббревиатуры, используемые здесь, имеют следующее значение:

Сi	Кюри
ДМСО	диметилсульфоксид
ID	идентичность
Kda	килодалтон
микроСi	микроКюри
мг	миллиграм
мкг	микрограм
мл	миллилитр
мкл	микролитр
М	моль
мМ	миллимоль
мкМ	микромоль
нМ	наномоль

Тесты

Соединения согласно настоящему изобретению были проверены в биохимических тестах, как описано ниже.

Получение цитоплазматического домена ALK для использования в биохимическом тесте

Клонирование и экспрессия

Цитоплазматический домен ALK, соответствующий остаткам

1060-1620 (номера аминокислотных остатков относятся к номеру доступа Genbank NP 004295,2), амплифицировали с помощью ПЦР, исходя из библиотеки кДНК яичка человека.

Амплификацию осуществляли, используя прямой олигонуклеотид:

5'GGGGACAAGTTTGTACAAAAAAGCAGGCTTACTGGAAGTTCTGTTCCAGGGGCCCC
GCCGGAAGCACCAGGAGCTG-3'

и обратный олигонуклеотид:

5'GGGGACCACTTTGTACAAGAAAGCTGGGTTTCAGGGCCCAGGCTGGTTCATGСТАТ
Т-3'

Для целей клонирования олигонуклеотиды включали сайты *attB*, чтобы получить *attB*-фланкированный продукт ПЦР, подходящий для клонирования с использованием технологии Gateway (Invitrogen). Кроме того, в целях очистки, прямой праймер включал сайт расщепления PreScission (Amersham Biosciences). Полученный продукт ПЦР клонировали в Gateway-модифицированном бакуловирусном векторе экспрессии pVL1393 (Invitrogen). В цели экспрессии и очистки к цитоплазматическому домену ALK на N-конце добавляли метку GST. Клонирование осуществляли согласно протоколам, описанным в руководстве Gateway (Invitrogen).

Бакуловирус получали путем ко-трансфекции клеток насекомого Sf9 вектором экспрессии и вирусной ДНК, используя набор для трансфекции BaculoGold™ (Pharming).

Вирусный супернатант собирали через 5 дней и подвергали 3 циклам амплификации, чтобы увеличить вирусный титр.

Рекомбинантный белок получали, инфицируя клетки насекомого Sf21 в плотности 1×10^6 клеток/мл вирусным супернатантом в количестве 30 мл на миллиард клеток при взбалтывании при 27°C. После 48 часов инфекции клетки собирали, осаждали центрифугированием и замораживали при -80°C.

Очистка белка

Клетки повторно суспендировали в лизирующем буфере (Tris-HCl 50 mM pH8, NaCl 150 mM, CHAPS 0,2%, DTT 20 mM, глицерин 20%, "Полный" коктейль ингибитора протеазы (Roche Diagnostics), Na₃VO₄ 1 mM и лизировали путем жидкой экстракции с гомогенизатором Gaulin (Niro Soavi, Италия). Лизат очищали

центрифугированием при 20000 g в течение 30 минут и загружали на колонку Glutathione Sepharose 4B (Amersham Biosciences).

После экстенсивной промывки рекомбинантный белок элюировали с использованием 10 mM Глутатиона в 100 mM Tris-HCl pH8, 10% глицерина.

Аффинно очищенный GST-ALK загружали на колонку Heparin Sepharose™ FF (Amersham Biosciences) и элюировали с использованием 50 mM NaCl, 25 mM TRIS pH 7,5, 2 mM DTT, 20% глицерина.

Элюируемые фракции объединяли и диализировали против 150 mM NaCl, 50 mM Tris-HCl pH 7,4, 2 mM DTT, 20% глицерина.

Очищенный белок сохраняли при -80°C до его использования в биохимическом тесте.

Биохимический тест ингибиторов активности ALK киназы

Фермент ALK нуждается в предварительной активации для линеаризации кинетики реакции.

i. Киназный буфер (КБ) для ALK

Киназный буфер был составлен из 50 mM HEPES pH 7,5, содержащего 1 mM MnCl_2 , 5 mM MgCl_2 , 1 mM DTT, 3 мкМ Na_3VO_4 и 0,2 мг/мл BSA. 3X КБ представляет собой буфер того же состава, как и КБ, но с трехкратной концентрацией каждого компонента.

ii. Условия теста

Киназный тест проводили с конечной концентрацией фермента 20 нМ, в присутствии 8 мкМ АТФ, 1 нМ ^{33}P - γ -АТФ и 2 мкМ МВР. МРВ был приобретен у Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США.

Клеточные тесты ингибиторов активности ALK киназы

Анализ с использованием Вестерн-блоттинга фосфорилирования ALK и STAT3 на линиях клеток Анапластической Крупноклеточной Лимфомы Karpas-299, SR-786 и SUP-M2

Клетки Karpas-299, SR-786 и SUP-M2 (DSMZ, Braunschweig, Германия) высевали в планшеты для культуры тканей с 6 лунками в количестве 5×10^5 клеток/мл в среде RPMI-1640 + 2 mM глутамина + 10%-15% FCS (EuroClone, Италия) и инкубировали в течение ночи при 37°C , 5% CO_2 , 100%-я относительная влажность. После этой инкубации клетки обрабатывали желательными концентрациями

соединения в течение 2 часов при 37°C. Клетки собирали центрифугированием при 248×g в течение 5 минут, промывали холодным PBS, центрифугировали снова при 248×g в течение 5 минут и затем лизировали в 100 мМ Tris-HCl pH 7,4, 2% SDC, 1 мМ Na₃VO₄, коктейль ингибитора протеазы [Sigma-Aldrich продукт #P8340], коктейль ингибитора фосфатазы [Sigma-Aldrich продукты #P2850 + #P5726]). После короткой обработки ультразвуком клеточные лизаты очищали центрифугированием в 10,000×g в течение 20 минут при температуре окружающей среды, и 20 мкг/дорожка очищенного белка лизата разгоняли на гелях NuPAGE (гели NuPAGE 4-12% 10-lane Bis-Tris, Invitrogen) с буфером MOPS, затем переносили на фильтры из нитроцеллюлозы Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Великобритания) с Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, США). Фильтры, несущие перенесенный белок, инкубировали в течение 1 часа в блокирующем буфере (TBS + 5%-ое Обезжиренное Сухое Молоко [# 1706404 Bio-rad, Hercules, CA, США] + 0,1% Tween 20) и зондировали в течение ночи в смеси TBS + 5% BSA + 0,1% Tween 20 при 4°C, содержащей 1/500 антитела анти-фосфо-ALK Tyr 1604 (продукт # 3341 Cell Signaling Technology, Beverly, MA, США) для детекции фосфорилированного ALK или 1/500 антитела анти-ALK мыши (продукт # 35-4300, Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, США) для детекции полного ALK, или 1/500 антитела анти-фосфо STAT3 Tyr 705 мыши (продукт # 612357, BD Transduction Laboratories, Канада) для детекции фосфорилированного STAT3, или 1/1000 антитела анти-STAT3 мыши (продукт # 610190 BD Transduction Laboratories, Канада) для детекции полного STAT3.

Во всех случаях фильтры затем промывали в течение 20 минут с несколькими заменами смесью TBS + 0,1% Tween 20 и инкубировали в течение 1 часа в смеси TBS + 5%-ое Обезжиренное Сухое Молоко + 0,1% Tween 20, содержащей 1/10000 разведение конъюгированного с пероксидазой хрена IgG против кролика или мыши (Amersham, продукт # NA934), затем снова промывали и проявляли с использованием системы хемилюминесценции ECL (Amersham) согласно рекомендациям изготовителя. Если не указано

иное, используемые реактивы были получены от Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США.

Тест на пролиферацию клеток in vitro для ингибиторов активности ALK киназы

Человеческие линии клеток ALCL Karpas-299, SR-786 и SUP-M2 высевали в 96-луночные планшеты (PerkinElmer, Wellesley, MA, США) в количестве 1×10^5 клеток/мл в среде RPMI-1640 + 2 mM глутамин + 10%-15% FCS (EuroClone, Италия), (100 мкл/лунка) и поддерживали при 37°C, 5% CO₂, 100%-я относительная влажность. На следующий день планшеты обрабатывали, в двойном экземпляре, соответствующими разведениями соединений, полученными исходя из 10 mM сток-раствора в ДМСО (конечная концентрация ДМСО: 0,1%). В каждый планшет входило восемь лунок с необработанным контролем. После 72 часов обработки к каждой лунке добавляли 50 мкл CellTiter-Glo Assay (Promega, Madison, WI, США), и после перемешивания сигнал люминесценции измеряли, используя Envision Detector (PerkinElmer Wellesley, MA, США).

Значения IC₅₀ вычисляли с помощью LSW/Data Analysis, используя построение сигмовидной кривой Microsoft Excel.

Получение IGF-1R для использования в биохимическом тесте

Клонирование и экспрессия

кДНК человека использовали как матрицу для амплификации полимеразной цепной реакцией (ПЦР) предсказанной цитоплазматической части IGF-1R (аминокислотные остатки 960-1367 белка-предшественника; см. NCBI Entrez Protein Accession #P08069), который включает полный киназный домен. ПЦР проводили, используя последовательность прямого праймера 5'-CTCGGATCCAGAAAGAGAAATAACAGCAGGCTG-3' и последовательность обратного праймера 5'-CTCGGATCCTCAGCAGGTCTGAAGACTGGGGCAGCGG-3'. Для облегчения последовательных стадий клонирования, оба праймера включают последовательность эндонуклеазных сайтов рестрикции BamHI. Этот продукт ПЦР клонировали в рамке, используя липкие концы BamHI, в вектор переноса для бакуловирусной системы экспрессии, pVL1392 (Pharming), предварительно модифицированной вставкой в множественный сайт клонирования pVL1392 Трансферазы с Глютаминил-цистеинил-глицина

кодирования последовательностей, кодирующих слитый белок Глутатион S-трансферазы (GST), сайта расщепления протеазой PreScission и частичной кассеты MCC, полученной из плазмиды pGex-6P (Amersham BioSciences). Вставка продукта ПЦР IGF-1R, описанного выше, в полученный из pGex-6P сайт BamHI модифицированного вектора pVL1392 приводит к открытой рамке считывания, соответствующей белку pGEX-6P GST и пептиду PreScission, слитому с человеческим цитоплазматическим доменом IGF-1R. Чтобы получить слитый белок, клетки насекомого Sf21 (Invitrogen) ко-трансфицировали с 2 мкг очищенной плазмиды и 1 мкг вирусной ДНК (Набор для трансфекции BaculoGold™, Pharmingen), как описано в руководстве Baculovirus Instruction (Pharmingen). Первую амплификацию вируса проводили, используя 600 мкл ко-трансфицированного вируса на 6×10^6 Sf21 в культуре монослоя, в 12 мл среды (среда TNM-FH Grace, Pharmingen). Через 3 дня среду собирали, центрифугировали и переносили в стерильную пробирку. Вторую амплификацию проводили тем же самым способом, используя 2 мл на 3×10^7 клеток, разбавленных в 40 мл среды. Для третьей амплификации вируса использовали 1 мл супернатанта от второго цикла на 3×10^7 клеток, разбавленных в 40 мл среды.

Экспрессию белка осуществляли в клетках насекомого H5, инфицированных 14 мл вируса/ 1×10^9 клеток насекомого (MOI=1,5) в течение 65 часов при взбалтывании при 27°C. Клетки собирали центрифугированием при 1200×g в течение 10 минут.

Очистка белка

Клетки повторно суспендировали в буферизованном фосфатом физиологическом растворе (PBS), 20 мМ дитиотреитола (DTT), 0,2% CHAPS, 20% глицерина, 1 мМ OVA, "Полный" коктейль ингибитора протеазы (1 таблетка/50 мл буфера; Roche Diagnostics, Милан, Италия) и лизировали путем жидкой экстракции с гомогенизатором Gaulin (Niro Soavi, Италия). Лизат центрифугировали при 14000×g в течение 45 минут, и супернатант загружали на колонку, содержащую 10 мл Glutathione Sepharose (Amersham Biosciences). Колонку сначала промывали буфером PBS в количестве 5 объемов колонки, затем 100 мМ Tris pH 8,0, 20% глицерина в количестве 5

объемов колонки и наконечник элюировали 10 мМ глутатиона в 100 мМ Tris pH 8,0, 20% глицерина. Фракции по 10 мл собирали, и богатые белком фракции объединяли. Как правило, от 1×10^9 клеток рекуперировали 20 мг слитого белка, и его чистота обычно составляла >85% по оценке SDS-PAGE, сопровождаемой окрашиванием Кумасси. Очищенный белок сохраняли при -80°C до его использования в биохимических тестах.

Биохимический тест ингибиторов киназной активности IGF-1R

Ингибирующая активность предполагаемых ингибиторов киназы и потенциал выбранных соединений определяли, используя тест перефосфорилирования.

Специфический субстрат инкубировали с киназой в подходящих буферных условиях в присутствии АТФ, отслеживаемом с помощью ^{33}P - γ -АТФ (гамма-фосфат-меченный, Redivue™ Code Number AN9968, 1000-3000Ci/ммоль, Amersham Biosciences Piscataway, NJ, США), оптимальных кофакторов и тестируемого соединения.

В конце реакции фосфорилирования, более 98% холодного и радиоактивного АТФ было захвачено избытком ионообменной смолы Dowex. Смоле давали осесть на дно реакционных лунок под действием силы тяжести. Супернатант, содержащий пептидный субстрат, затем извлекали и переносили на счетный планшет, и радиоактивность (соответствующую фосфату, включенному в пептид) оценивали β -подсчетом.

Реактивы/условия теста

i. Получение смолы Dowex

500 г влажной смолы (SIGMA, полученная обычным образом смола DOWEX 1×8 200-400 меш, 2,5 кг) взвешивали и разбавляли до объема 2 л в 150 мМ формиата натрия, pH 3,00.

Смоле давали осесть в течение нескольких часов, и затем супернатант отбрасывали. Эту процедуру промывки повторяли три раза за два дня. Наконечник, смоле давали осесть, супернатант отбрасывали, и добавляли два объема (относительно объема смолы) буфера, представляющего собой 150 мМ формиата натрия. Конечный pH составлял приблизительно 3,0. Промытую смолу сохраняли при 4°C перед использованием, и она была стабильна в течение более

одной недели.

ii. Киназный буфер (КБ)

Киназный буфер был составлен из 50 мМ HEPES pH 7,9, содержащего 3 мМ $MnCl_2$, 1 мМ DTT, 3 мкМ Na_3VO_4 и 0,2 мг/мл BSA. 3X КБ представляет собой буфер того же состава, как и КБ, но с трехкратной концентрацией каждого компонента.

iii. Предварительная активация фермента и получение 3X ферментной смеси.

До начала теста ингибирования киназы, IGF-1R предварительно фосфорилировали, чтобы линеаризовать кинетику реакции. Для этого желательное полное количество фермента получали в концентрации фермента 360 нМ в КБ, содержащем 100 мкМ АТФ, и этот препарат инкубировали в течение 30 минут при 28°C. 3X Ферментную смесь получали, разбавляя этот предварительно активированный фермент в 20 раз в 3X КБ.

iv. Условия теста

Киназный тест проводили с конечной концентрацией фермента 6 нМ, в присутствии 6 мкМ АТФ, 1 нМ ^{33}P - γ -АТФ и 10 мкМ субстрата, биотинилированного на С-конце пептида следующей последовательности: KKKSPGEYVNIEFGGGGK-биотин. Пептид получали партиями с >95%-й чистотой пептида от American Peptide Company, Inc (Саннивейл, Калифорния, США).

Автоматизированный тест Dowex

Тестовые реакции проводили в полном конечном объеме 21 мкл, состоящем из:

a) 7 мкл/лунка 3X ферментной смеси (18 нМ предварительно активированного фермента в 3X киназном буфере),

b) 7 мкл/лунка 3x субстрат/смесь АТФ (30 мкМ субстрата, 18 мкМ АТФ, 3 нМ ^{33}P - γ -АТФ в двойной дистиллированной воде (ddH_2O),

c) 7 мкл/лунка 3X тестируемых соединений, разбавленных в ddH_2O -3% ДМСО.

Разбавление соединения и схема проведения теста описаны ниже.

i. Разбавление соединений

10 мМ сток-растворов тестируемых соединений в 100%-ом ДМСО

распределяли в 96-луночные планшеты для микротитрования формата 12×8.

Для исследований % ингибирования получали разведения в 1 мМ, 100 мкМ и 10 мкМ в 100%-ом ДМСО, затем разбавляли до 3X конечной концентрации (30, 3 и 0,3 мкМ) в ddH₂O, 3% ДМСО. Multimek 96 (Beckman Coulter, Inc. 4300 N. Harbor Boulevard, P.O. Box 3100 Fullerton, CA 92834-3100 США) использовали для отмеривания пипеткой соединения в тестовые планшеты.

Для определения IC₅₀ стартовые растворы 30 мкМ соединения в 3% ДМСО получали из сток-растворов 1 мМ/100% ДМСО. Эти 30 мкМ стартовые растворы использовали для получения дальнейших 9 серий 1/3 разведений в ddH₂O, 3% ДМСО, чтобы получить 10-точечную кривую разведения в 3X конечной тестовой концентрации. Серийное разведение проводили в планшетах с 96 лунками, используя систему 2000 Biomek (Beckman Coulter). Получали кривые разведения 7 соединений/планшет, и каждый планшет также включал 10-точечную кривую разведения Staurosporine, а также нескольких отрицательных и положительных контрольных лунок.

ii. Схема проведения теста

7 мкл каждого разведения тестового соединения (или контроля) в ddH₂O, 3% ДМСО, вводили пипеткой в каждую лунку 384-луночного тестового планшета с V-образным дном, который затем помещали на автоматизированную станцию PlateTrak 12 (Perkin Elmer, 45 William Street Wellesley, MA 02481-4078, США), оборудованную одним пипеточным блоком с 384 наконечниками, для начала теста, плюс один блок с 96 наконечниками для распределения смолы), с резервуарами, содержащими достаточное количество 3X ферментной смеси и 3X смеси АТФ (3X), для завершения теста.

В начале теста система работы с жидкостью аспирирует 7 мкл смеси АТФ, вводит воздушный зазор в наконечниках (5 мкл) и затем аспирирует 7 мкл 3X ферментной смеси. Чтобы начать реакцию, содержимое наконечников распределяли в тестовую лунку, уже содержащую 7 мкл тестируемых соединений (в 3X желаемой конечной концентрации), с последующими 3 циклами смешивания, чтобы восстановить желаемую конечную концентрацию для всех

компонентов реакции.

Планшеты инкубировали в течение 60 минут при температуре окружающей среды, и затем реакцию останавливали, вводя пипеткой 70 мкл суспензии смолы Dowex в реакционную смесь, с последующими тремя циклами смешивания. После остановки реакции, планшетам давали отдохнуть в течение одного часа, чтобы максимизировать захват АТФ. В этот момент времени 20 мкл супернатанта перемещали из каждой лунки в лунки планшета 384-Optiplates (Perkin Elmer), содержащего 70 мкл/лунку Microscint 40 (Perkin Elmer); после 5 минут орбитального взбалтывания планшеты считывали на счетчике радиоактивности Perkin-Elmer Top Count.

iii. Анализ данных

Данные анализировали, используя адаптированную версию "Assay Explorer" (Elsevier MDL, Сан Леандро, Калифорния 94577). Для концентраций отдельного соединения ингибирующую активность обычно выражали как % ингибирования, полученного в присутствии соединения, по сравнению с полной активностью полученного фермента, когда ингибитор отсутствовал.

Соединения, показывающие желаемое ингибирование, затем анализировали, чтобы изучить ингибирующий потенциал через вычисление IC_{50} . В этом случае данные ингибирования, полученные с использованием серийных разведений ингибитора, выстраивали с помощью нелинейной регрессии, используя следующее уравнение:

$$v = v_0 + \frac{(v_0 - v_b)}{1 + 10^{n(\log IC_{50} - \log [I])}}$$

где V_b обозначает базовую скорость, v обозначает наблюдаемую скорость реакции, V_0 обозначает скорость в отсутствие ингибиторов, и $[I]$ обозначает концентрацию ингибитора.

Клеточные тесты ингибиторов активности киназы IGF-1R

Анализ методом Вестерн-блоттинга фосфорилирования рецептора после стимуляции IGF-1 в человеческих клетках рака молочной железы MCF-7

Клетки MCF-7 (ATCC# HTB-22) высевали в планшеты для

культуры тканей с 12 лунками в количестве 2×10^5 клеток/лунка в среде E-MEM (MEM + BSS Эрла + 2 мМ глутамин + 0,1 мМ несущественных аминокислот) + 10% FCS и инкубировали в течение ночи при 37°C, 5% CO₂, 100%-ая относительная влажность. Затем среду E-MEM + 10%-й FCS заменяли E-MEM + 0,1% BSA, и клетки инкубировали в течение ночи. После этой инкубации лунку обрабатывали желаемыми концентрациями соединения в течение 1 часа при 37°C и затем стимулировали 10 нМ рекомбинантного человеческого IGF-1 (Invitrogen, Carlsbad, CA, США) в течение 10 минут при 37°C. Клетки затем промывали PBS и лизировали в 100 мкл/лунка буфера для лизиса клеток (M-PER Реагент для Экстракции Белка Млекопитающих [Продукт #78501, Pierce, Rockford, IL, США] + 10 мМ EDTA + коктейль ингибитора протеазы [Sigma-Aldrich продукт #P8340] + коктейль ингибитора фосфатазы [Sigma-Aldrich продукты #P2850 + #P5726]). Лизаты клеток очищали центрифугированием при 10000×g в течение 5 минут, и 10 мкг/дорожка очищенного белка лизата разгоняли на гелях NuPAGE (NuPAGE 4-12% 10-lane Bis-Tris gels, Invitrogen) с буфером MOPS, затем переносили на фильтры из нитроцеллюлозы Hybond-ECL (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Великобритания) с использованием камеры Mini PROTEAN II (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, США). Фильтры, несущие перемещенный белок, инкубировали в течение 1 часа в блокирующем буфере (TBS + 5% BSA + 0,15% Tween 20) и зондировали в течение 2 часов в том же самом буфере, содержащем 1/1000 антитела анти-фосфо IGF-1R Tyr1131/InsR Tyr 1146 кролика (продукт #3021, Cell Signaling Technology, Beverly, MA, США) для детекции фосфорилированного IGF-1R, или разведение 1/1000 антитела IGF-1Rβ (H-60) кролика (продукт #sc-9038, Santa Cruz Biotechnology, Inc., Santa Cruz, CA, США) для детекции общего количества β цепи IGF-1R. В любом случае, фильтры затем промывали в течение 30 минут с несколькими заменами TBS + 0,15% Tween 20 и инкубировали в течение 1 часа в промывочном буфере, содержащем разведение 1/5000 конъюгированного с пероксидазой хрена IgG анти-кролик (Amersham, продукт #NA934), затем снова промывали и проявляли с использованием системы хемилюминесценции ECL

(Amersham) согласно рекомендациям изготовителя. Если не указано иное, используемые реактивы были получены от Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США.

Индукцированное фактором роста фосфорилирование рибосомального белка S6 в первичных человеческих фибробластах

Фосфорилирование рибосомального белка S6 в ответ на стимуляцию фактором роста нормальных человеческих фибробластов кожи (NHDF) использовали, чтобы оценить потенциал соединения в ингибировании индуцированной IGF-1 трансдукции сигналов в клетках и селективность по отношению к стимулам EGF и PDGF. Клетки NHDF получали от PromoCell (Heidelberg, Германия), поддерживали при 37°C в увлажненной атмосфере с 5% CO₂ в полной среде для выращивания фибробластов (PromoCell). Для теста NHDF высевали в планшеты для культуры тканей с 384 лунками (черные планшеты с плоским прозрачным дном; Matrix Technologies Inc, Hudson, NH, США) в плотности 5000 клеток/лунка в бессывороточной среде, содержащей 0,1% бычьего сывороточного альбумина (BSA), и инкубировали в течение 5 дней. Собранные клетки обрабатывали в течение 1 часа желаемыми дозами соединений и затем стимулировали в течение еще 2 часов 10 нМ IGF-1 (Invitrogen Corp., CA, США), 10 нМ EGF (Gibco BRL, США) или 1 нМ PDGF-B/B (Roche Diagnostics GmbH, Германия). Клетки затем фиксировали в PBS/3,7% параформальдегида в течение 20 минут при температуре окружающей среды, промывали X2 PBS и усиливали проницаемости путем обработки PBS/0,3% Triton X-100 в течение 15 минут. Лунку затем насыщали PBS/1% обезжиренного сухого молока (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, США) в течение 1 часа и затем зондировали в течение 1 часа при 37°C с использованием антитела анти-фосфо-s6 (Ser 235/236) (Cell Signaling Technology, Beverly, MA, США, кат. #2211) в разведении 1/200 в PBS/1% молока/0,3% Tween 20. Лунку затем промывали дважды PBS и инкубировали в течение 1 часа при 37°C с PBS/1% молока/0,3% Tween 20 + 1 мкг/мл DAPI (4,6-диамидино-2-фенилиндол) + 1/500 Cy5™-конъюгированного вторичного козьего антитела анти-кролик (Amersham Biosciences, Little Chalfont, Buckinghamshire, Великобритания). Лунку затем промывали X2 PBS,

и 40 мкл PBS оставляли в каждой лунке для анализа иммунофлуоресценции. Картины флуоресценции в каналах DAPI и Cy5™ автоматически записывали, сохраняли и анализировали с использованием прибор Cellomics ArrayScan™ IV (Cellomics, Pittsburgh, США); Cellomics Cytotoxicity Algorithm использовали для количественного определения цитоплазматической флуоресценции, связанной с фосфо-S6 (параметр сигнала Cy5™: "Mean Lyso Mass-pH") для каждой клетки в 10 областях/лунка, и в конечном счете выражали как среднее значение популяции. Если не указано иное, реактивы были получены от Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, США.

Биохимический тест для ингибиторов активности киназы Aurora-2

Тест ингибирования киназы *in vitro* проводили таким же образом, как описано для IGF-1R. В отличие от IGF-1R, фермент Aurora-2 не нуждается в предварительной активации.

i. Киназный буфер (КБ) для Aurora-2

Киназный буфер был составлен из 50 mM HEPES, pH 7,0, 10 mM MnCl₂, 1 mM DTT, 3 мкМ Na₃VO₄ и 0,2 мг/мл BSA.

ii. Условия проведения теста для Aurora-2 (конечные концентрации)

Киназный тест проводили с концентрацией фермента 2,5 нМ, 10 мкМ АТФ, 1 нМ ³³P-γ-АТФ и 8 мкМ субстратов, состоящих из 4 повторов LRRWSLG.

Клеточные тесты для ингибиторов активности киназы Aurora-2

Тест пролиферации клеток *in vitro* для ингибиторов активности киназы Aurora-2

Линию клеток рака толстой кишки человека HCT-116 высевали в количестве 5000 клеток/см² в 24-луночные планшеты (Costar), используя среду F12 (Gibco), дополненную 10% FCS (EuroClone, Италия), 2 mM L-глутамин и 1% пенициллин/стрептомицин и поддерживали при 37°C, 5% CO₂ и 96%-й относительной влажности. На следующий день планшеты обрабатывали в двойном экземпляре 5 мл соответствующего разведения соединений, исходя из 10 mM стока. Две необработанных контрольных лунки были включены в

каждый планшет. После 72 часов обработки среду удаляли, и клетки отщепляли от каждой лунки с использованием 0,5 мл 0,05% (вес./об.) Трипсина, 0,02% (вес./об.) EDTA (Gibco). Образцы разбавляли 9,5 мл Isoton (Coulter) и подсчитывали с использованием счетчика клеток Multisizer 3 (Beckman Coulter).

Данные оценивали как процент контрольных лунок:

$\% \text{ CTR} = (\text{Обработанные} - \text{Необработанные}) / (\text{Контроль} - \text{Необработанные})$.

Значения IC_{50} вычисляли с помощью LSW/Data Analysis, используя построение сигмовидной кривой Microsoft Excel.

Описанные выше тесты показали, что соединения формулы (I) по изобретению обладают замечательной ингибирующей активностью в отношении протеинкиназы, обычно демонстрируя IC_{50} ниже 10 мкМ.

См., например, следующую таблицу I, в которой приведены экспериментальные данные некоторых репрезентативных соединений по изобретению, протестированных в биохимическом тесте как ингибиторы киназы ALK, IGF-1R и Aurora-2 (IC_{50} мкМ).

Таблица 1

Соед. №	ALK IC_{50} (мкМ) Биохимический тест	IGF-1R IC_{50} (мкМ) Биохимический тест	Aur2 IC_{50} (мкМ) Биохимический тест
11	0,055	0,263	0,338
4	0,207	2,350	0,484
26	0,411	1,103	0,568
18	1,771	6,070	3,234

Исходя из всех вышеописанных данных, новые соединения формулы (I) по изобретению, по-видимому, особенно пригодны для использования в терапии заболеваний, вызванных дисрегулируемой активностью протеинкиназы, таких как рак.

Соединения согласно настоящему изобретению могут вводиться как единственные средства, или, альтернативно, в комбинации с известными средствами для лечения рака, такими как лучевая терапия или химиотерапия в комбинации с, например, антигормональными средствами, такими как антиэстрогены, антиандрогены и ингибиторы ароматазы, ингибиторы топоизомеразы

I, ингибиторы топоизомеразы II, агентами, нацеливающими микротрубочки, средствами на основе платины, алкилирующими агентами, средствами, повреждающими или встраивающими ДНК, противоопухолевыми антиметаболитами, другими ингибиторами киназы, другими антиангиогенными средствами, ингибиторами кинезинов, терапевтическими моноклональными антителами, ингибиторами mTOR, ингибиторами гистондеацетилазы, ингибиторами фарнезилтрансферазы и ингибиторами ответа на гипоксию.

При составлении в форме фиксированной дозы, в таких комбинированных продуктах используют соединения согласно настоящему изобретению в пределах диапазона доз, описанного ниже, а другое фармацевтически активное средство - в пределах одобренного диапазона доз.

Соединения формулы (I) могут использоваться последовательно с известными противораковыми средствами, когда комбинированный состав является неподходящим.

Соединения формулы (I) согласно настоящему изобретению, подходящие для введения млекопитающему, например, человеку, могут вводиться обычными путями, и уровень доз зависит от возраста, массы тела и состояния пациента и пути введения.

Например, подходящая доза, принятая для перорального введения соединения формулы (I), может составлять от приблизительно 10 до приблизительно 500 мг на дозу, от 1 до 5 раз в сутки. Соединения по изобретению могут вводиться в различных лекарственных формах, например, перорально в форме таблеток, капсул, таблеток, покрытых сахарной или пленочной оболочкой, жидких растворов или суспензий; ректально в форме суппозитория; парентерально, например, внутримышечно, или внутривенной и/или внутривенной и/или внутриспинальной инъекцией или инфузией.

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

Фармацевтические композиции, содержащие соединения по

изобретению, обычно получают согласно обычным способам и вводят в подходящей фармацевтической форме.

Например, твердые пероральные формы могут содержать, вместе с активным соединением, разбавители, например, лактозу, декстрозу, сахарозу, целлюлозу, кукурузный крахмал или картофельный крахмал; лубриканты, например, кремнезем, тальк, стеариновую кислоту, стеарат магния или кальция, и/или полиэтиленгликоли; связующие, например, крахмалы, гуммиарабик, желатин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливинилпирролидон; дезинтеграторы, например, крахмал, альгиновую кислоту, альгинаты или гликолят крахмала натрия; выделяющие газ смеси; красители; подслащивающие вещества; смачивающие вещества, такие как лецитин, полисорбаты, лаурилсульфаты; и, в целом, нетоксичные и фармакологически неактивные вещества, используемые в фармацевтических составах. Эти фармацевтические препараты могут быть получены известным образом, например, посредством смешивания, гранулирования, таблетирования, нанесения сахарного покрытия или нанесения пленочного покрытия.

Жидкая дисперсия для перорального введения может быть, например, сиропами, эмульсиями и суспензиями.

Например, сиропы могут содержать, в качестве носителя, сахарозу или сахарозу с глицерином и/или маннитом и сорбитом.

Суспензии и эмульсии могут содержать, как примеры носителей, камеди, агар, альгинат натрия, пектин, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу или поливиниловый спирт.

Суспензия или растворы для внутримышечных инъекций могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например, стерилизованную воду, оливковое масло, этилолеат, гликоли, например, пропиленгликоль и, если желательно, подходящее количество лидокаин гидрохлорида.

Растворы для внутривенных инъекций или инфузий могут содержать, в качестве носителя, стерилизованную воду или, предпочтительно, они могут быть в форме стерильных водных изотонических физиологических растворов, или они могут содержать пропиленгликоль в качестве носителя.

Суппозитории могут содержать, вместе с активным соединением, фармацевтически приемлемый носитель, например, масло какао, полиэтиленгликоль, эфир полиоксиэтилен сорбитана и жирной кислоты в качестве поверхностно-активного вещества или лецитин.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЙ РАЗДЕЛ

В отношении любого конкретного соединения формулы (I) по изобретению, возможно в форме фармацевтически приемлемой соли, см. экспериментальный раздел и формулу изобретения. Что касается примеров, которые следуют далее, соединения согласно настоящему изобретению синтезировали, используя способы, описанные здесь, или другие способы, которые являются известными в данной области.

Сокращения и аббревиатуры, используемые здесь, имеют следующее значение:

г (граммы)

мг (миллиграммы)

мл (миллилитры)

мМ (миллимоль)

мкМ (микромоль)

ммоль (миллимольмоль)

ч (часы)

МГц (Мегагерц)

мм (миллиметры)

Гц (Герц)

М (моль)

мин. (минуты)

моль (моль)

TLC (тонкослойная хроматография)

r. t. (температура окружающей среды)

TEA (триэтиламин)

TFA (трифторуксусная кислота)

DMF (N,N-диметилформамид)

DIPEA (N,N-диизопропил-N-этиламин)

DCM (дихлорметан)

THF (тетрагидрофуран)

Hex (гексан)

MeOH (Метанол)

DMCO (диметилсульфоксид)

TIPS (триизопропилсилил)

Ушир.с (уширенный синглет)

TBDMS (диметил-трет-бутилсилил)

Ac (ацетил)

BOC (трет-бутилоксикарбонил)

As₂O уксусный ангидрид

NaN=гидрид натрия, 60% в минеральном масле

ESI=ионизация с электрораспылением

TBTU (2-(1H-бензотриазол-1-ил)-1,1,3,3-тетраметилуроний тетрафторборат

RP-ВЭЖХ (высокоэффективная жидкостная хроматография с обратной фазой)

С целью лучше проиллюстрировать настоящее изобретение, не вводя для него никакого ограничения, ниже приведены следующие примеры.

В настоящем описании символы и соглашения, используемые в способах, схемах и примерах, совместимы с используемыми в современной научной литературе, например, Journal of the American Chemical Society or the Journal of Biological Chemistry.

Если не указано иное, все материалы были получены от коммерческих поставщиков, имели самое высокое качество и использовались без дальнейшей очистки. Безводный растворитель, такой как DMF, THF, CH₂Cl₂ и толуол, получали от Aldrich Chemical Company. Все реакции, включающие чувствительные к воздуху или влажности соединения, проводили под атмосферой аргона или азота.

Общие методы очистки и анализа

Флэш-хроматографию проводили на силикагеле (Merck марка 9395, 60A). ВЭЖХ проводили на колонке В Waters X Terra RP 18 (4,6 × 50 мм, 3,5 мкм), используя систему ВЭЖХ Waters 2790, оборудованную детектором 996 Waters PDA и единственным четырехполюсным масс-спектрометром Micromass мод. ZQ,

оборудованным электрораспыляющим (ESI) источник ионов. Мобильная фаза А представляла собой буфер из 5 мМ ацетата аммония (рН 5,5 со смесью уксусная кислота-ацетонитрил 95:5), и Мобильная фаза В представляла собой водный раствор ацетонитрила (5:95). Градиент от 10 до 90% В за 8 минут, поддержание 90% В в течение 2 минут. УФ детекция при 220 нм и 254 нм. Объемная скорость потока 1 мл/мин. Объем инъекции 10 мкл. Полный просмотр, массовый диапазон от 100 до 800 аму. Капиллярное напряжение составляло 2,5 кВ; исходная температура составляла 120°C; коническое напряжение составляло 10 В. Времена удерживания (ВЭЖХ r.t.) приведены в минутах при 220 нм или при 254 нм. Масса приведена как отношение m/z.

В случае необходимости соединения очищали препаративной ВЭЖХ на колонке Waters Symmetry C18 (19 × 50 мм, 5 мкм) или на колонке Waters X Terra RP 18 (30 × 150 мм, 5 мкм), используя Waters preparative HPLC 600, оборудованный детектором 996 Waters PDA и единственным четырехполюсным масс-спектрометром Micromass мод. ZQ, ионизацию с электрораспылением, положительный режим. Мобильная фаза А представляла собой водный раствор 0,01% трифторуксусной кислоты, и мобильная фаза В представляла собой ацетонитрил. Градиент от 10 до 90% В за 8 минут, поддержание 90% В в течение 2 мин. Объемная скорость потока 20 мл/мин. В альтернативе, мобильная фаза А представляла собой водный раствор 0,1% NH₃, и мобильная фаза В представляла собой ацетонитрил. Градиент от 10 до 100% В за 8 минут, поддержание 100% В в течение 2 мин. Объемная скорость потока 20 мл/мин.

¹H-ЯМР спектрометрию проводили на Mercury VX 400 при 400,45 МГц, оборудованным двойным резонансным зондом на 5 мм [¹H(¹⁵N-31P) ID_PFG Varian].

Пример 1

Стадия а

5- [(3,5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -2-фторбензонитрил
[(XI), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил]

К перемешиваемой суспензии магниевой стружки (2,6 г, 109 ммоль) в безводном тетрагидрофуране под аргоном (10 мл)

медленно добавляли раствор 1-бром-3,5-дифтор-бензол (21 г, 109 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (90 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 90°C до полного потребления магния (1 час). После этого реакционную смесь охлаждали при -10°C, и добавляли за 30 мин. раствор 2-фтор-5-формил-бензонитрила (13,5 г, 90,6 ммоль) в 100 мл безводного тетрагидрофурана. Через 1 час реакционную смесь гасили, добавляя по каплям 200 мл 20%-го раствора хлорида аммония. Добавляли этилацетат, слои разделяли, и водный слой экстрагировали дважды этилацетатом. Органические слои собирали, промывали солевым раствором, высушивали и упаривали. Сырой продукт растирали со смесью простой изопропиловый эфир/гексан 1:1 (100 мл), фильтровали и промывали той же самой смесью (50 мл), получая 16 г конечного продукта. Очистка полученной органической фазы хроматографией на силикагеле (гексан/EtOAc 4:1) давала 4,5 г целевого соединения (общая сумма 20,5 г, 87%-й выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 5,82 (д, J=4,02 Гц, 1H) 6,41 (д, J=4,02 Гц, 1H) 7,05-7,12 (м, 1H) 7,12-7,18 (м, 2H) 7,46-7,50 (м, 1H) 7,80 (тд, J=5,76, 2,62 Гц, 1H) 7,97 (дд, J=6,34, 2,19 Гц, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

5-(фенил-гидроксиметил)-2-фторбензонитрил [(XI), R₁=R₂=R₃=H, R=фенил]

ESI(+) MS: m/z 245 (MNH₄⁺).

Стадия b

5-(3,5-дифтор-бензоил)-2-фторбензонитрил [(X), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил]

Смесь 5-[(3,5-дифтор-фенил) гидроксид-метил]-2-фторбензонитрила (2,68 г, 10,2 ммоль), 4-метилморфолин N-оксид моногидрата (2,02 г, 15 ммоль) и тетрапропиламмоний перрутената (35 мг, 0,1 ммоль) в сухом дихлорметане (50 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь упаривали, и остаток повторно растворяли в этилацетате. Органическую фазу промывали 10%-ым бисульфитом натрия и насыщенным хлоридом аммония, высушивали и упаривали. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан)

давала 2,05 г целевого соединения (77%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,43-7,50 (м, 2H) 7,61-7,68 (м, 1H) 7,72 (т, J=9,02 Гц, 1H) 8,17 (ддд, J=8,84, 5,30, 2,32 Гц, 1H) 8,35 (дд, J=6,22, 2,20 Гц, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

5-бензоил-2-фтор-бензонитрил [(X), R₁=R₂=R₃=H, R=фенил]

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,59 (т, J=7,81 Гц, 2H) 7,72 (м, 2H) 7,78 (дд, J=8,30, 1,46 Гц, 2H) 8,13 (ддд, J=8,79, 5,37, 2,20 Гц, 1H) 8,28 (дд, J=6,10, 2,20 Гц, 1H)

Стадия с

(3-амино-1H-индазол-5-ил) - (3,5-дифтор-фенил) -метанон [(IX), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил]

Смесь 5-(3,5-дифтор-бензоил)-2-фторбензонитрила (2,05 г, 7,84 ммоль) и гидрата гидразина (0,73 мл, 15,7 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (100 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Реакционную смесь обрабатывали 37%-ой соляной кислотой (1,3 мл, 15,7 ммоль) в течение 30 минут, и затем летучие компоненты частично выпаривали.

Реакционную смесь затем разбавляли водой (100 мл), и добавляли водный раствор NH₃, чтобы достигнуть нейтрального pH. Полученное твердое вещество отфильтровывали, тщательно промывали водой и высушивали под вакуумом при 60°C. Целевое соединение получали в форме твердого вещества желтого цвета (1,75 г, 80%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 5,75 (ушир.с, 2H) 7,33-7,36 (м, 1H) 7,36-7,40 (м, 2H) 7,52-7,59 (м, 1H) 7,75 (дд, J=8,84, 1,65 Гц, 1H) 8,27 (дд, J=1,59, 0,73 Гц, 1H) 11,95 (ушир.с, 1H)

Аналогичным способом получали следующие соединения:

(3-амино-1H-индазол-5-ил) - (3-этокси-фенил) -метанон [(IX), R₁=R₂=R₃=H, R=3-этоксифенил]

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,36 (т, J=7,01 Гц, 3H) 4,11 (кв., J=6,95 Гц, 2H) 7,20-7,24 (м, 2H) 7,25-7,28 (м, 1H) 7,41 (дд, J=8,84, 0,55 Гц, 1H) 7,48 (тд, J=7,68, 0,61 Гц, 1H) 7,80 (дд, J=8,78, 1,59 Гц, 1H) 8,34 (д, J=0,85 Гц, 1H)

12,24 (ушир.с, 1H)

(3-амино-1H-индазол-5-ил)-фенил-метанон [(IX), R1=R2=R3=H, R=фенил]

1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 7,40 (дд, J=8,78, 0,61 Гц, 1H) 7,57 (тт, J=7,68, 1,59 Гц, 2H) 7,66 (тт, J=7,32, 2,07 Гц, 1H) 7,72 (дт, J=6,83, 1,34 Гц, 2H) 7,78 (дд, J=8,78, 1,59 Гц, 1H) 8,31 (м, 1H) 12,15 (ушир.с, 1H)

Стадия d

N-[5-(3,5-дифтор-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-2,2,2-трифтор-ацетамид [(VIII), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, RG1=трифторацетил]

Суспензию (3-амино-1H-индазол-5-ил)-(3,5-дифтор-фенил)-метанона (2,73 г, 10 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (120 мл) обрабатывали трифторуксусным ангидридом (4,2 мл, 30 ммоль) и перемешивали 1 час при температуре окружающей среды. Раствор упаривали, обрабатывали метанолом и далее упаривали досуха. Остаток повторно растворяли в этилацетате и промывали водным бикарбонатом. Органическую фазу отделяли, высушивали и упаривали. Твердое вещество растирали с небольшим количеством дихлорметана и фильтровали, получая 3,25 г (88%-ый выход) целевого соединения.

1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 7,39-7,46 (м, 2H) 7,56-7,64 (м, 1H) 7,68 (дд, J=8,84, 0,67 Гц, 1H) 7,86 (дд, J=8,84, 1,65 Гц, 1H) 8,28-8,32 (м, 1H) 12,16 (с, 1H) 13,50 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

N-[5-(3-этокси-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-2,2,2-трифтор-ацетамид [(VIII), R1=R2=R3=H, R=3-этоксифенил, RG1=трифторацетил]

1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 1,34 (т, J=6,95 Гц, 3H) 4,10 (кв., J=6,95 Гц, 2H) 7,19-7,25 (м, 2H) 7,28 (д, J=7,56 Гц, 1H) 7,43-7,50 (м, 1H) 7,67 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,85 (дд, J=8,84, 1,52 Гц, 1H) 8,26 (с, 1H) 12,14 (с, 1H) 13,46 (с, 1H)

Стадия e

N- [5- (3,5-дифтор-бензоил) -1-тримил-1H-индазол-3-ил] -2,2,2-трифтор-ацетамид [(VII) , R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, PG=трифенилметил, PG1=трифторацетил]

N- [5- (3,5-дифтор-бензоил) -1H-индазол-3-ил] -2,2,2-трифтор-ацетамид (19,11 г, 51,76 ммоль) в сухом дихлорметане (300 мл) обрабатывали хлортрифенилметаном (14,72 г, 52,8 ммоль) и триэтиламино (14,55 мл, 103,5 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение двух дней реакционную смесь промывали раствором NH_4Cl , высушивали и упаривали. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH) давала 27,32 г целевого соединения (86%-ый выход).

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 6,57 (д, $J=8,90$ Гц, 1H) 7,20 (м, 6H) 7,29-7,40 (м, 11H) 7,58 (м, 2H) 8,22 (д, $J=1,10$ Гц, 1H) 12,27 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

N- [5- (3-этокси-бензоил) -1-тримил-1H-индазол-3-ил] -2,2,2-трифтор-ацетамид [(VII) , R1=R2=R3=H, R=3-этоксифенил, PG=трифенилметил, PG1=трифторацетил]

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,33 (т, $J=6,95$ Гц, 3H) 4,10 (кв., $J=6,95$ Гц, 2H) 6,56 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 7,17-7,39 (м, 18H) 7,41-7,47 (м, 1H) 7,54 (дд, $J=9,08, 1,65$ Гц, 1H) 8,18 (д, $J=0,98$ Гц, 1H) 12,25 (с, 1H)

Стадия f

(3-амино-1-тримил-1H-индазол-5-ил) - (3,5-дифтор-фенил) - метанон [(VI) , R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, PG=трифенилметил]

N- [5- (3,5-дифтор-бензоил) -1-тримил-1H-индазол-3-ил] -2,2,2-трифтор-ацетамид (6,12 г, 10 ммоль) нагревали при 100°C в смеси изопропанол/тетрагидрофуран 8:2 (100 мл) и триэтиламин (12,2 мл) в течение 48 часов. Летучие компоненты частично выпаривали, и полученную смесь охлаждали и фильтровали. Твердое вещество промывали простым диэтиловым эфиром. После высушивания под вакуумом при 70°C целевое соединение получали в форме твердого вещества белого цвета (5,1 г, 99%-ый выход).

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 5,98 (ушир.с, 2H) 6,35 (д, $J=8,90$ Гц, 1H) 7,20-7,37 (м, 17H) 7,48 (дд, $J=9,08, 1,77$

Гц, 1H) 7,50-7,57 (м, 1H) 8,23 (д, J=1,10 Гц, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

(3-амино-1-тримил-1H-индазол-5-ил) - (3-этокси-фенил) - метанон [(VI), R1=R2=R3=H, R=3-этоксифенил, PG=трифенилметил]

1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 1,33 (т, J=6,95 Гц, 3H) 4,07 (кв., J=6,95 Гц, 2H) 5,93 (с, 2H) 6,36 (д, J=9,02 Гц, 1H) 7,12-7,34 (м, 18H) 7,40-7,46 (м, 2H) 8,22 (д, J=1,10 Гц, 1H)

Стадия g

N-[5-(3,5-дифтор-бензоил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид [(V), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-фенил, PG=трифенилметил]

К суспензии гидрохлорида 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензойной кислоты (1,5 г, 4,97 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (80 мл) добавляли оксалилхлорид (1,4 мл, 19,9 ммоль) и N,N-диметилформаид (1-2 капли). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем упаривали досуха. Полученный сырой ацилхлорид забирали толуолом и снова упаривали, затем растворяли в сухом тетрагидрофуране (180 мл). К реакционной смеси добавляли раствор (3-амино-1-тримил-1H-индазол-5-ил) - (3,5-дифтор-фенил) -метанона (1,83 г, 3,55 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (2,5 мл, 14,22 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (15 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи и затем при 75°C в течение 2 часов. Летучие компоненты выпаривали и остаток забирали дихлорметаном и промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH) давала 2,51 г целевого соединения в форме желтого порошка (92%-ый выход).

1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 2,22 (с, 3H) 2,40-2,45 (м, 4H) 3,26-3,36 (м, 4H) 6,50 (д, J=8,17 Гц, 1H) 7,19-7,50 (м, 21H) 7,56 (дд, J=9,15, 1,71 Гц, 1H) 8,28-8,30 (м, 1H) 11,22 (ушир.с, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

N-[5-(3-этокси-бензоил)-1-тримитил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид [(V), R1=R2=R3=H, R=3-этоксифенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-фенил, PG=трифенилметил]

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 1,34 (т, J=6,95 Гц, 3H) 2,24 (м, 3H) 2,45 (м, 4H) 3,27 (м, 4H) 4,08 (кв., J=6,95 Гц, 2H) 6,51 (д, J=8,17 Гц, 1H) 7,20-7,46 (м, 22H) 7,53 (дд, J=9,15, 1,71 Гц, 1H) 8,30 (м, 1H) 11,22 (ушир.с, 1H)

Стадия h

N-[5-(3,5-дифтор-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид [(II), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-фенил]

Смесь N-[5-(3,5-дифтор-бензоил)-1-тримитил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамида (2,76 г, 3,62 ммоль), трифторуксусной кислоты (5,6 мл) и дихлорметана (56 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Летучие компоненты выпаривали и остаток забирали дихлорметаном и промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия. Органическую фазу упаривали досуха. Остаток повторно растворяли в этилацетате и промывали дважды солевым раствором. Полученную органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH) и порошокование полученного таким образом соединения из простого диэтилового эфира давала 1,47 г целевого соединения (78%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 2,25 (ушир.с, 3H), 2,47 (ушир.с, 4H) 3,29-3,38 (м, 4H) 7,26 (дд, J=8,84, 2,50 Гц, 1H) 7,37-7,43 (м, 2H) 7,45 (д, J=2,44 Гц, 1H) 7,51-7,59 (м, 1H) 7,63 (дд, J=8,84, 0,55 Гц, 1H) 7,66 (ушир.с, 1H) 7,86 (дд, J=8,84, 1,65 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 11,13 (с, 1H) 13,21 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующие соединения:

N-[5-(3-этокси-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид [(II), R1=R2=R3=H, R=3-этоксифенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-фенил]

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d6): 1,34 (т, J=6,95 Гц, 3H) 2,26-2,34 (м, 3H) 2,46-2,59 (м, 4H) 3,28-3,35 (м, 4H) 4,10

(кв., $J=6,95$ Гц, 2H) 7,18-7,21 (м, 1H) 7,24-7,26 (м, 1H) 7,27 (дд, $J=9,33$, 1,89 Гц, 1H) 7,29-7,32 (м, 1H) 7,45 (т, $J=7,87$ Гц, 1H) 7,46 (д, $J=2,32$ Гц, 1H) 7,62 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 7,66 (д, $J=9,88$ Гц, 1H) 7,84 (дд, $J=8,78$, 1,59 Гц, 1H) 8,39 (с, 1H) 11,13 (ушир.с, 1H) 13,17 (с, 1H)

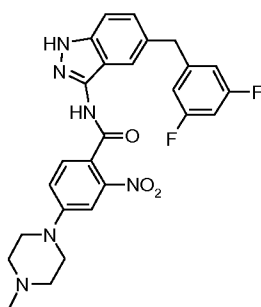
4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-N-[5-(3-этокси-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-2-нитро-бензамид [(II), $R_1=R_2=R_3=H$, $R=3$ -этоксифенил, $Ar=4$ -[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-нитро-фенил]

1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 1,33 (т, $J=6,95$ Гц, 3H) 1,60-1,78 (м, 2H) 2,22 (с, 6H) 2,29-2,37 (м, 2H) 3,01 (с, 3H) 3,48 (т, $J=7,01$ Гц, 2H) 4,09 (кв., $J=6,99$ Гц, 2H) 6,98 (дд, $J=8,84$, 2,50 Гц, 1H) 7,16-7,21 (м, 2H) 7,22-7,25 (м, 1H) 7,27-7,32 (м, 1H) 7,45 (т, $J=7,93$ Гц, 1H) 7,58-7,66 (м, 2H) 7,83 (дд, $J=8,78$, 1,59 Гц, 1H) 8,36 (с, 1H) 11,04 (с, 1H) 13,14 (с, 1H)

Стадия i

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид [(I_A), $R_1=R_2=R_3=H$, $R=3,5$ -дифторфенил, $Ar=4$ -(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-фенил] соед.

6



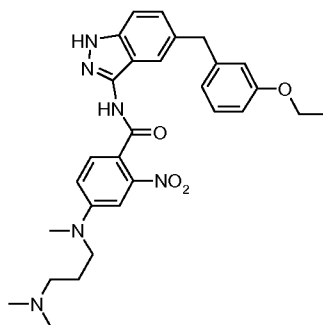
N-[5-(3,5-дифтор-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид (3,61 г, 6,93 ммоль) растворяли в DCM (150 мл) в атмосфере аргона, и добавляли при перемешивании трифторуксусную кислоту (150 мл). Гранулы боргидрида натрия (2,62 г, 69,3 ммоль) постепенно добавляли в течение 72 часов. Реакционную смесь упаривали, забирали смесью MeOH/ацетон и перемешивали в течение 1 часа. Полученную смесь упаривали досуха, повторно растворяли в MeOH и добавляли 8н.

NaOH до достижения основного pH. Сырой продукт упаривали, и добавляли смесь лед/вода, полученное таким образом твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и высушивали под вакуумом при 80°C, получая 3,22 г целевого соединения (92%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,23 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 3,33-3,38 (м, 4H) 4,05 (с, 2H) 6,91-6,97 (м, 2H) 6,97-7,05 (м, 1H) 7,24 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,27 (ушир.с, 1H) 7,41 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,44 (ушир.с, 1H) 7,63 (с, 1H) 7,66-7,73 (м, 1H) 10,81 (ушир.с, 1H) 12,70 (с, 1H)

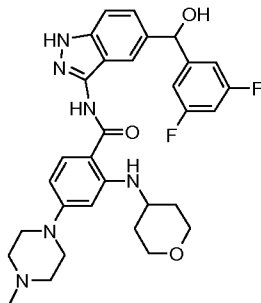
Аналогичным способом получали следующие соединения:

4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-N-[5-(3-этокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-нитро-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3-этоксифенил, Ar=4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-нитро-фенил] соед. 53



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,26-1,31 (м, 3H) 1,69 (т, J=6,77 Гц, 2H) 2,19 (с, 6H) 2,28 (ушир.с, 2H) 3,02 (с, 3H) 3,45-3,51 (м, 2H) 3,93-4,00 (м, 2H) 3,96 (с, 2H) 6,70-6,73 (м, 1H) 6,76-6,80 (м, 1H) 6,77 (д, J=1,59 Гц, 1H) 6,98 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,14-7,19 (м, 1H) 7,19-7,23 (м, 2H) 7,38 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,61 (с, 1H) 7,67 (д, J=10,00 Гц, 1H) 10,72 (ушир.с, 1H) 12,65 (с, 1H)

**N- {5- [(3,5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -
4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -
бензамид [(I_B), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- (4-метил-
пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соед. 60**

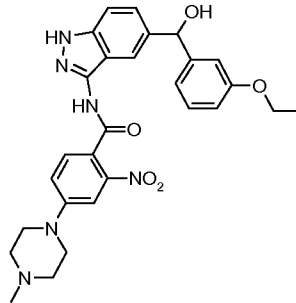


Смесь N-[5-(3,5-дифтор-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамида (130 мг, 0,226 ммоль) и боргидрида натрия (15 мг, 0,39 ммоль) растворяли при температуре окружающей среды в изопропанол (20 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 часов, гасили метанолом и упаривали досуха. Сырой материал повторно растворяли в DCM и промывали солевым раствором.

После порошокования простым диэтиловым эфиром 59 мг целевого соединения рекуперировали (45%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,26-1,41 (м, 2H) 1,89-1,99 (м, 2H) 2,23 (с, 3H) 2,39-2,47 (м, 4H) 3,21-3,29 (м, 4H) 3,45-3,55 (м, 2H) 3,63-3,74 (м, 1H) 3,76-3,86 (м, 2H) 5,81 (д, J=4,15 Гц, 1H) 6,12 (д, J=4,15 Гц, 1H) 6,14 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=9,08, 2,26 Гц, 1H) 6,96-7,04 (м, 1H) 7,05-7,12 (м, 2H) 7,27-7,36 (м, 1H) 7,37-7,43 (м, 1H) 7,64 (с, 1H) 7,80 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,31 (д, J=7,56 Гц, 1H) 10,09 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

**N- {5- [(3-этоксифенил) гидроксифенил] -1H-индазол-3-ил} -4-
 (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-нитробензамид [(I_B) , R₁=R₂=R₃=H,
 R=3-этоксифенил, Ar=4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-нитро-фенил]
 соедин. 67**



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,29 (т, J=6,95 Гц, 3H) 2,24 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 3,36 (м, 4H) 3,97 (кв., J=6,95 Гц, 2H) 5,70 (д, J=3,90 Гц, 1H) 5,85 (д, J=3,90 Гц, 1H) 6,72 (ддд, J=8,17, 2,56, 0,73 Гц, 1H) 6,90 (д, J=7,68 Гц, 1H) 6,93 (дд, J=2,20, 1,46 Гц, 1H) 7,17 (т, J=7,87 Гц, 1H) 7,26 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,28 (дд, J=8,72, 1,40 Гц, 1H) 7,36 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,44 (д, J=2,07 Гц, 1H) 7,70 (д, J=6,71 Гц, 1H) 7,81 (ушир.с, 1H) 10,80 (ушир.с, 1H) 12,65 (с, 1H).

Пример 2

Стадияа j

**5- (3,5-дифтор-бензил) -2-фторбензонитрил [(XIV) ,
 R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил]**

5- [(3,5-дифтор-фенил) гидроксифенил] -2-фторбензонитрил (3,5 г, 13,3 ммоль) и йодид натрия (20 г, 133 ммоль) перемешивали в ацетонитриле (50 мл) под азотом при 60°C. К реакционной смеси в течение 8 часов постепенно добавляли хлортриметилсилан (17 мл, 134 ммоль). Смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, 10% водным раствором тиосульфата натрия и соевым раствором. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан 5:100) давала 3,1 г целевого соединения (88%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,02 (с, 2H) 7,02-7,11 (м, 3H) 7,47 (т, J=9,08 Гц, 1H) 7,68-7,74 (м, 1H) 7,90 (дд, J=6,22, 2,19 Гц, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

5-бензил-2-фтор-бензонитрил [(XIV), R1=R2=R3=H, R=фенил]

ESI(+) MS: m/z 229 (MNH_4^+).

Стадия k

5-(3,5-дифтор-бензил)-2-фторбензонитрил [(XIV), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил]

3-циано-4-фторфенилбороновую кислоту (1,649 г, 10 ммоль), измельченный в порошок фосфат калия (4,254 г, 20 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (231 мг, 0,2 ммоль) загружали в высушенную в печи колбу под атмосферой аргона. Колбу эвакуировали и трижды заполняли аргоном, и затем толуол (30 мл) и 3,5-дифторбензил бромид (1,295 мл, 10 ммоль) добавляли посредством шприца через пробку, при активном перемешивании. Реакционную смесь нагревали до 100°C за полчаса и поддерживали при той температуре в течение 1,5 часов. Черную смесь забирали простым диэтиловым эфиром (200 мл), промывали насыщенным водным раствором хлорида аммония (2 × 20 мл), соевым раствором (3 × 30 мл), высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая 3,21 г желтого масла. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью н-гексан/этилацетат 95:5, получая 1,89 г (выход 76,4%) беловатого твердого вещества.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,02 (с, 2H) 7,02-7,11 (м, 3H) 7,47 (т, J=9,08 Гц, 1H) 7,68-7,74 (м, 1H) 7,90 (дд, J=6,22, 2,19 Гц, 1H)

Следуя аналогичной процедуре, получали указанные ниже соединения:

5-(2,5-дифтор-бензил)-2-фторбензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,01 (с, 2H), 7,09-7,17 (м, 1H), 7,20-7,27 (м, 2H), 7,46 (т, J=9,08 Гц, 1H), 7,64 (м, 1H), 7,82 (дд, J=6,22, 2,19 Гц, 1H)

2-фтор-5-(5-фтор-2-метил-бензил)-бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,18 (с, 3H), 4,01 (с, 2H), 7,00 (м, 2H), 7,22 (м, 1H), 7,48 (т, J=9,08 Гц, 1H), 7,56 (м, 1H), 7,75 (дд, J=6,22, 2,19 Гц, 1H)

2-фтор-5-(3-фторбензил)-бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 3,98 (с, 2H), 6,95-

7,15 (м, 3H), 7,27-7,38 (м, 1H), 7,38-7,48 (т, 1H), 7,61-7,70 (м, 1H), 7,81-7,87 (дд, J=6,22, 2,19 Гц, 1H).

2-Фтор-5-пиридин-3-илметил-бензонитрил

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,03 (с, 2H) 7,33 (ддд, J=7,83, 4,79, 0,79 Гц, 1H) 7,47 (т, J=9,02 Гц, 1H) 7,65-7,68 (м, 1H) 7,68-7,72 (м, 1H) 7,89 (дд, J=6,28, 2,01 Гц, 1H) 8,44 (дд, J=4,76, 1,59 Гц, 1H) 8,54 (д, J=1,71 Гц, 1H)

Стадия 1

5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-иламин [(III_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил]

Смесь 5-(3,5-дифтор-бензил)-2-фторбензонитрила (20 г, 80,9 ммоль) и гидрата гидразина (19,6 мл, 404 ммоль) в н-бутаноле (200 мл) нагревали при 120 °С в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли смесью вода/этилацетат и органическую фазу промывали дважды солевым раствором, высушивали и упаривали. Сырой продукт растирали с простым диэтиловым эфиром и фильтровали, получая 13 г конечного продукта. Очистка полученной органической фазы хроматографией на силикагеле (DCM/EtOH 95:5) давала дополнительно 6,3 г целевого соединения (общая сумма 19,2 г, 92%-й выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,01 (с, 2H) 5,23 (с, 2H) 6,89-6,98 (м, 2H) 7,03 (тт, J=9,43, 2,33 Гц, 1H) 7,11-7,15 (м, 1H) 7,16-7,20 (м, 1H) 7,53 (с, 1H) 11,30 (с, 1H)

Следуя аналогичной процедуре получали указанные ниже соединения:

5-(2,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 3,99 (с, 2H), 5,28 (м, 2H), 7,05-7,25 (м, 5H), 7,51 (с, 1H), 11,30 (ушир.с, 1H).

5-(5-фтор-2-метил-бензил)-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,21 (с, 3H), 3,97 (с, 2H), 5,22 (ушир.с, 2H), 7,43 (с, 1H), 7,14-7,20 (м, 2H), 7,06 (дд, 1H), 6,87-6,97 (м, 2H), 11,27 (ушир.с, 1H).

5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,00 (с, 2H), 5,22 (ушир.с, 2H), 6,96-7,09 (м, 3H), 7,11 (м, 1H), 7,15 (м, 1H), 7,29-7,37 (м, 1H), 7,53 (с, 1H), 11,27 (с, 1H).

5-Пиридин-3-илметил-1Н-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,01 (с, 2H) 5,23 (ушир.с, 2H) 7,08-7,15 (м, 1H) 7,15-7,19 (м, 1H) 7,25-7,34 (м, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,60 (дт, J=7,86, 1,92 Гц, 1H) 8,40 (дд, J=4,69, 1,65 Гц, 1H) 8,51 (д, J=1,83 Гц, 1H) 11,28 (с, 1H)

5-бензил-1Н-индазол-3-иламин

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 3,97 (с, 2H) 5,21 (с, 2H) 7,07-7,11 (м, 1H) 7,13-7,16 (м, 1H) 7,16-7,20 (м, 1H) 7,20-7,24 (м, 2H) 7,25-7,31 (м, 2H) 7,52 (с, 1H) 11,25 (с, 1H).

Стадия n

5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-этил]-2-фторбензонитрил [(XIXD₁), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, R'=метил]

5-(3,5-дифтор-бензил)-2-фторбензонитрил (450 мг, 1,82 ммоль) растворяли в сухом THF (14 мл) в атмосфере азота при -20°C, и добавляли при перемешивании метилйодид (0,17 мл, 2,73 ммоль). Постепенно добавляли бис-(триметилсилил)-амид лития, 1,0 М в THF (0,684 мл, 3,64 ммоль). Через 20 минут реакционную смесь гасили, добавляя раствор 10% KHSO₄ и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водным 10% раствором KHSO₄ и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя гексан/этилацетат 98/2 в качестве элюента. Целевой продукт выделяли в форме масла (400 мг, 84%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,59 (д, J=7,32 Гц, 3H) 4,31 (кв., J=1,19 Гц, 1H) 7,08 (м, 3H) 7,46 (т, J=9,15 Гц, 1H) 7,73 (м, 1H) 7,95 (дд, J=6,22, 2,44 Гц, 1H)

Стадия 1'''

5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1Н-индазол-3-иламин [(III_{D1}), R₁=R₁=R_S=H, R=3,5-дифторфенил, R'=метил]

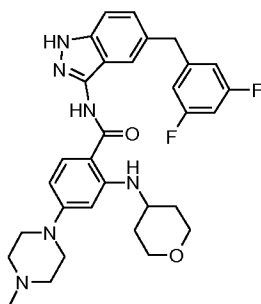
5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-этил]-2-фторбензонитрил (324 мг, 1,24 ммоль) растворяли в н-бутаноле (3 мл) и добавляли гидрат гидразина (0,301 мл, 6,20 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 120°C в течение 22 часов, затем гасили, добавляя смесь вода/этилацетат. Отделенную органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали над сульфатом

натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле при элюировании с градиентом DCM/EtOH от 99/1 до 98/2. Целевой продукт выделяли в форме масла (96 мг, 39%-й выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,61 (д, J=7,19 Гц, 3H) 4,25 (кв., J=7,32 Гц, 1H) 5,26 (ушир. с, 5,26, 2H) 6,99 (м, 3H) 7,12 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,16 (дд, J=8,54, 0,73 Гц, 1H) 7,62 (ушир. с, 1H) 11,29 (с, 1H)

Стадия i'

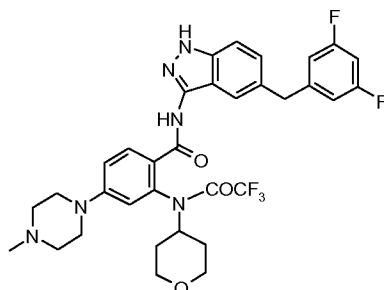
N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 11



К суспензии трифторацетата 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты (10 г, 22,1 ммоль) в сухом дихлорметане (300 мл) добавляли оксалилхлорид (3,58 мл, 42,3 ммоль) и N,N-диметилформаид (1-2 капли). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем упаривали досуха. Полученный сырой ацилхлорид забирали толуолом и упаривали снова, затем растворяли в сухом тетрагидрофуране (130 мл) при -20°C. К охлажденной реакционной смеси добавляли раствор 5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-иламина (5 г, 19,28 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (12,8 мл, 73,3 ммоль) в сухом THF (40 мл). Смесь перемешивали при -20°C в течение 4 часов, затем гасили, добавляя смесь вода/этилацетат. Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха.

Сырой продукт может быть очищен флэш-хроматографией на

силикагеле с использованием смеси дихлорметан/этанол 100:10 в качестве элюента, с получением промежуточного N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил) - (2,2,2-трифтор-ацетил) -амино]-бензамида в форме твердого вещества светло-желтого цвета.



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,25-1,41 (м, 1H) 1,48-1,61 (м, 1H) 1,66 (д, J=9,02 Гц, 1H) 1,92 (д, J=9,15 Гц, 1H) 2,25 (с, 3H) 2,43-2,49 (м, 4H) 3,23-3,41 (м, 6H) 3,77 (дд, J=10,91, 4,21 Гц, 1H) 3,87 (дд, J=11,65, 3,96 Гц, 1H) 4,02 (с, 2H) 4,37-4,49 (м, 1H) 6,89 (д, J=2,44 Гц, 1H) 6,90-6,98 (м, 2H) 7,02 (тт, J=9,42, 2,29 Гц, 1H) 7,09 (дд, J=8,78, 2,44 Гц, 1H) 7,27 (дд, J=8,72, 1,40 Гц, 1H) 7,41-7,43 (м, 2H) 7,83 (д, J=8,78 Гц, 1H) 10,52 (с, 1H) 12,69 (с, 1H)

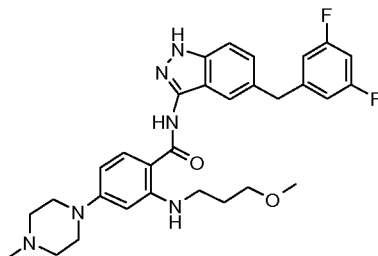
Альтернативно, предварительно неочищенная сырая реакционная смесь может быть растворена в метаноле (375 мл) в присутствии триэтиламина (60 мл) и перемешана при 65°C в течение 2 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток обрабатывали смесью вода/этилацетат. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (DCM/EtOH/NH₃ 5н. в MeOH = 1000/50/5) и кристаллизация таким образом полученного соединения из смеси EtOAc/гексан давала 8,4 г целевого соединения в форме твердого вещества белого цвета (78%-й выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,26-1,43 (м, 2H) 1,86-2,02 (м, 2H) 2,23 (с, 3H) 2,42-2,46 (м, 4H) 3,23-3,29 (м, 4H) 3,45-3,54 (м, 2H) 3,62-3,75 (м, 1H) 3,82 (дт, J=11,61, 3,83 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,14 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=8,90, 2,19 Гц, 1H) 6,94-7,06 (м, 3H) 7,26 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,50 (д, 1H) 7,80 (д, J=9,15 Гц, 1H)

8,29 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,08 (с, 1H) 12,63 (с, 1H).

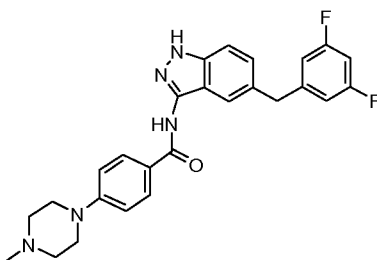
Аналогичным способом получали следующие соединения:

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(3-метокси-пропиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(3-метокси-пропиламино)-фенил] соед. 36



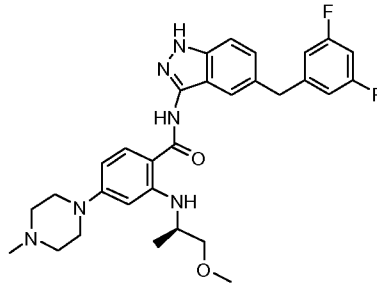
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,80 (квинт., J=6,49 Гц, 2H) 2,24 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 3,16-3,21 (м, 2H) 3,23 (с, 3H) 3,26-3,32 (м, 4H) 3,41 (т, J=6,16 Гц, 2H) 4,04 (с, 2H) 6,07 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=9,02, 2,19 Гц, 1H) 6,95-7,00 (м, 2H) 6,99-7,04 (м, 1H) 7,24 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,80 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,19 (т, J=5,12 Гц, 1H) 10,07 (с, 1H) 12,62 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-фенил] соед. 4



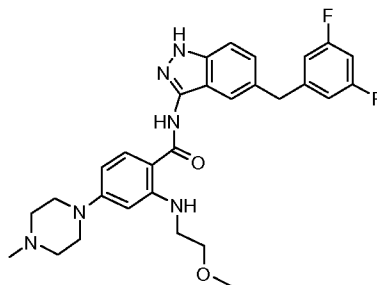
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,23 (с, 3H) 2,44-2,49 (м, 4H) 3,28-3,32 (м, 4H) 4,05 (с, 2H) 6,90-7,00 (м, 3H) 7,02 (д, J=9,15 Гц, 2H) 7,24 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,41 (д, J=0,49 Гц, 1H) 7,59 (с, 1H) 7,97 (д, J=9,02 Гц, 2H) 10,39 (с, 1H) 12,67 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((R)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-((R)-2-метокси-1-метил-этиламино)-фенил] соед. 32



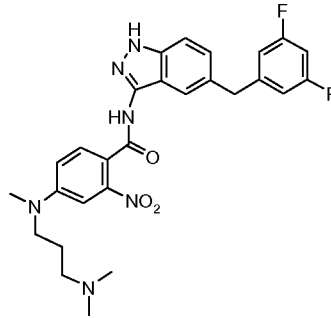
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,14 (д, J=6,34 Гц, 3H) 2,23 (с, 3H) 2,41-2,47 (м, 4H) 3,24-3,31 (м, 4H) 3,27 (с, 3H) 3,32-3,40 (м, 2H) 3,74-3,83 (м, 1H) 4,05 (с, 2H) 6,13 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=9,02, 2,20 Гц, 1H) 6,94-7,04 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,78 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,20 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,04 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-метокси-этиламино)-фенил] соед. 26



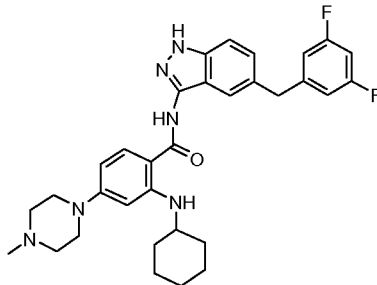
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,25 (с, 3H) 2,44-2,49 (м, 4H) 3,26 (с, 3H) 3,27-3,31 (м, 6H) 3,54 (т, J=5,37 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,09 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,25 (дд, J=8,96, 2,01 Гц, 1H) 6,94-7,00 (м, 2H) 6,99-7,05 (м, 1H) 7,24 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,79 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,23 (т, J=5,12 Гц, 1H) 10,06 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-нитро-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-нитро-фенил] соед. 59



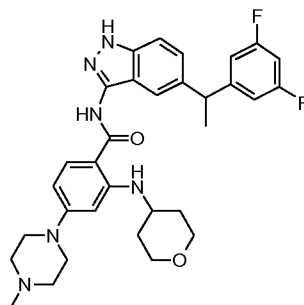
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,68 (м, 2H) 2,15 (м, 6H) 2,25 (т, J=6,58 Гц, 2H) 3,02 (с, 3H) 3,48 (т, J=7,07 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,93-7,05 (м, 4H) 7,19 (д, J=2,44 Гц, 1H) 7,26 (дд, J=8,54, 1,46 Гц, 1H) 7,42 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,62 (с, 1H) 7,68 (ушир.с, 1H) 10,73 (с, 1H) 12,69 (с, 1H)

2-Циклогексиламино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-циклогексиламино-фенил] соед. 18



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 12,61 (с, 1H) 10,04 (с, 1H) 8,26 (д, 1H) 7,77 (д, 1H) 7,48 (с, 1H) 7,40 (д, 1H) 7,25 (дд, 1H) 6,90-7,00 (м, 3H) 6,21 (дд, 1H) 6,08 (д, 1H) 4,03 (с, 2H) 3,45 (м, 1H) 3,25 (м, 4H) 2,45 (ушир.с, 4H) 2,24 (с, 3H) 1,88-1,23 (м, 10H)

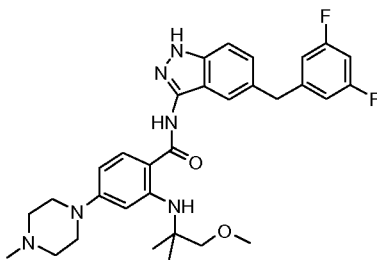
N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид [(ID), R1=R2=R3=R'=H, R=3,5-дифторфенил, R'=метил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 75



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,29-1,43 (м, 2H) 1,60 (д, J=7,19 Гц, 3H) 1,89-1,99 (м, 2H) 2,29 (ушир.с, 3H) 2,45-2,57 (м, 4H) 3,22-3,38 (м, 4H) 3,45-3,55 (м, 2H) 3,64-3,76 (м, 1H) 3,78-3,85 (м, 2H) 4,31 (кв., J=7,40 Гц, 1H) 6,15 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,25 (дд, J=8,90, 2,19 Гц, 1H) 6,94-7,06 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,78, 1,59 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,52 (с, 1H) 7,81 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,32 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,09 (с, 1H) 12,62 (с, 1H)

Отдельные энантиомеры получали препаративной хиральной ВЭЖХ при использовании Daicel Chiralpak AD 250 × 20 мм 10 мкм в качестве системы колонок и гексан/2-пропанол 40:60 в качестве элюента.

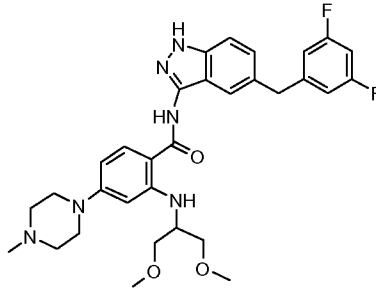
N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид [(IA), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино]-фенил] соед. 34



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31 (с, 6H) 2,27 (ушир.с, 3H) 2,50 (м, 4H) 3,26 (м, 7H) 3,35 (с, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,27 (дд, J=9,02, 2,32 Гц, 1H) 6,31 (д, J=2,32 Гц, 1H)

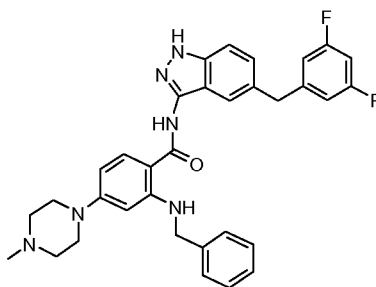
6,93-7,05 (м, 3H) 7,25 (дд, $J=8,60$, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, $J=8,54$ Гц, 1H) 7,51-7,53 (м, 1H) 7,76 (д, $J=8,90$ Гц, 1H) 8,26 (с, 1H) 10,14 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-фенил] соед. 16



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,42 (ушир.с, 3H) 2,70 (ушир.с, 4H) 3,26 (с, 6H) 3,30 (м, 4H) 3,41 (д, $J=5,00$ Гц, 4H) 3,85 (м, $J=8,17$, 5,00, 5,00, 5,00, 5,00 Гц, 1H) 4,04 (с, 2H) 6,20 (д, $J=1,95$ Гц, 1H) 6,26 (дд, $J=8,96$, 2,01 Гц, 1H) 6,94-7,04 (м, 3H) 7,24 (дд, $J=8,66$, 1,46 Гц, 1H) 7,41 (д, $J=8,54$ Гц, 1H) 7,48 (ушир.с, 1H) 7,79 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 8,32 (д, $J=8,29$ Гц, 1H) 10,06 (с, 1H) 12,64 (с, 1H)

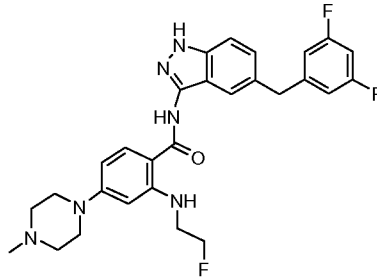
2-Бензиламино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-бензиламино-фенил] соед. 24



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,22 (с, 3H) 2,41 (ушир.с, 4H) 3,19-3,24 (м, 4H) 4,04 (с, 2H) 4,39 (д, $J=5,49$ Гц, 2H) 6,09 (д, $J=2,19$ Гц, 1H) 6,26 (дд, $J=9,02$, 2,32 Гц, 1H) 6,92-6,98 (м, 2H) 6,98-7,04 (м, 1H) 7,21-7,27 (м, 2H) 7,30-7,36 (м, 2H) 7,36-7,39 (м, 2H) 7,40 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,81 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 8,60 (т, $J=5,55$ Гц, 1H) 10,11 (с, 1H)

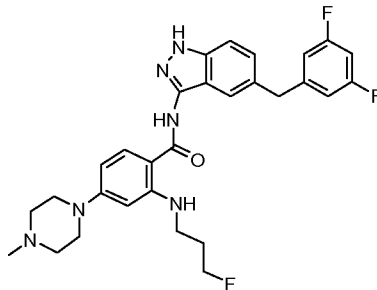
12,63 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-фтор-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-фтор-этиламино)-фенил] **соед. 38**



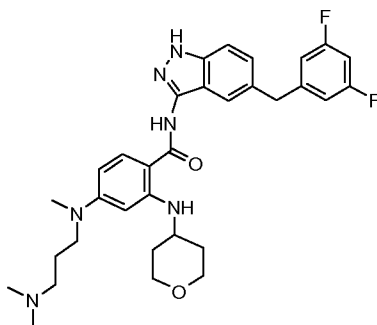
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,24 (с, 3H) 2,43-2,48 (м, 4H) 3,26-3,31 (м, 4H) 3,49 (дкв., J=27,68, 5,12 Гц, 2H) 4,04 (с, 2H) 4,60 (дт, J=47,68, 4,76 Гц, 2H) 6,12 (д, J=2,23 Гц, 1H) 6,28 (дд, J=8,99, 2,23 Гц, 1H) 6,94-7,00 (м, 2H) 6,99-7,04 (м, 1H) 7,24 (дд, J=8,57, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,57 Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,81 (д, J=8,99 Гц, 1H) 8,37 (т, J=5,43 Гц, 1H) 10,11 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-фтор-пропиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(2-фтор-пропиламино)-фенил] **соед. 40**



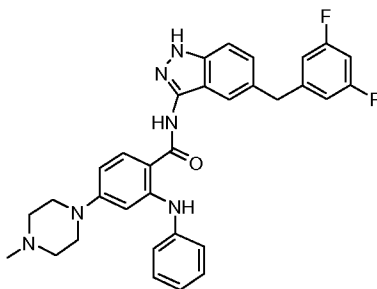
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,86-2,04 (м, 2H) 2,26 (ушир.с, 3H) 2,48 (ушир.с, 4H) 3,21-3,37 (м, 6H) 4,04 (с, 2H) 4,44-4,66 (дт, J=47,43, 5,73 Гц, 2H) 6,09 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,26 (дд, J=9,02, 2,20 Гц, 1H) 6,94-7,05 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,60, 1,40 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,50 (д, J=1,71 Гц, 1H) 7,81 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,22 (т, J=5,24 Гц, 1H) 10,09 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 55



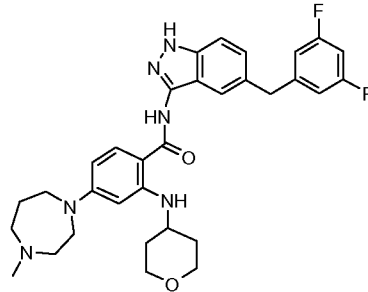
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,32-1,44 (м, 2H) 1,67 (квint., J=6,98 Гц, 2H) 1,93-1,98 (м, 2H) 2,17 (с, 6H) 2,26 (т, J=6,65 Гц, 2H) 2,96 (с, 3H) 3,36-3,43 (м, 2H) 3,44-3,53 (м, 2H) 3,58-3,69 (м, 1H) 3,79-3,87 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 5,87 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,04 (дд, J=9,02, 2,32 Гц, 1H) 6,96-7,05 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,77 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,35 (д, J=7,32 Гц, 1H) 9,96 (с, 1H) 12,60 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-фениламино-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-фениламино-фенил] соедин. 42



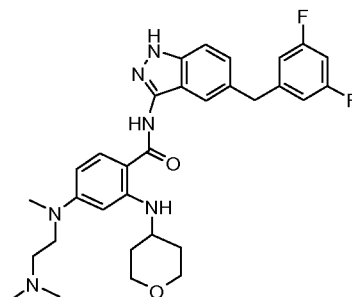
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,24 (с, 3H) 2,46 (ушир.с, 4H) 3,22 (ушир.с, 4H) 4,05 (с, 2H) 6,53 (дд, J=9,02, 2,19 Гц, 1H) 6,74 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,95-7,02 (м, 4H) 7,19 (д, J=7,56 Гц, 2H) 7,25 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,29-7,35 (м, 2H) 7,40-7,44 (м, 1H) 7,55 (с, 1H) 7,91 (д, J=9,15 Гц, 1H) 10,03 (с, 1H) 10,39 (с, 1H) 12,69 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 89



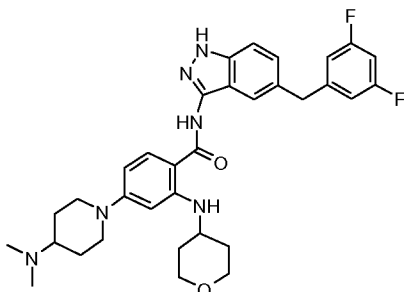
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,42 (м, 2H) 1,83-1,98 (м, 4H) 2,28 (с, 3H) 2,44-2,49 (м, 2H) 2,63 (д, J=4,51 Гц, 2H) 3,44-3,59 (м, 6H) 3,65 (д, J=11,46 Гц, 1H) 3,78-3,85 (м, 2H) 4,04 (с, 2H) 5,87 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,05 (дд, J=9,08, 2,26 Гц, 1H) 6,96-7,04 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,77 (д, J=9,14 Гц, 1H) 8,36 (д, J=7,68 Гц, 1H) 9,96 (с, 1H) 12,60 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 90



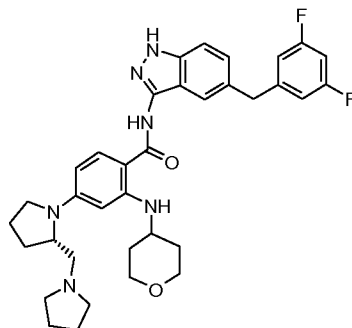
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,32-1,43 (м, 2H) 1,96 (д, 1H) 2,19-2,22 (м, 6H) 2,40 (т, J=7,19 Гц, 2H) 2,98 (с, 3H) 3,41-3,51 (м, 4H) 3,56-3,65 (м, 1H) 3,80-3,87 (м, 2H) 4,04 (с, 2H) 5,87 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,02 (дд, J=9,08, 2,38 Гц, 1H) 6,96-7,04 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,78 (д, J=9,14 Гц, 1H) 8,35 (д, J=7,31 Гц, 1H) 9,97 (с, 1H) 12,60 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 91



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,43 (м, 4H) 1,82 (д, J=12,32 Гц, 2H) 1,93 (дкв., J=12,74, 2,77 Гц, 2H) 2,20 (с, 6H) 2,29 (м, 1H) 2,78 (тд, J=12,38, 2,19 Гц, 2H) 3,49 (ддд, J=11,86, 9,91, 2,26 Гц, 2H) 3,62-3,72 (м, 1H) 3,81 (дт, J=11,74, 4,07 Гц, 2H) 3,87 (д, J=12,56 Гц, 2H) 4,04 (с, 2H) 6,12 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,23 (дд, J=8,96, 2,26 Гц, 1H) 6,99 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,48 (ушир.с, 1H) 7,78 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,28 (д, J=7,56 Гц, 1H) 10,05 (с, 1H) 12,61 (с, 1H)

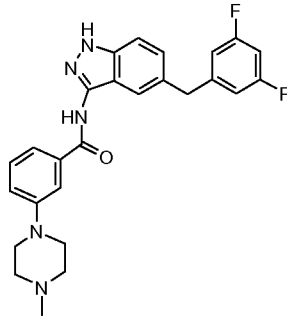
N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 92



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,36 (м, 2H) 1,72 (м, 4H) 1,99 (м, 6H) 2,43 (м, 3H) 2,63 (м, 2H) 3,16 (м, 2H) 3,39-3,47 (м, 3H) 3,58 (ушир.с, 1H) 3,82-3,90 (м, 2H) 3,90 (ушир.с, 1H) 4,04 (с, 2H) 5,82 (д, J=1,59 Гц, 1H) 5,90 (дд, J=8,90, 2,07

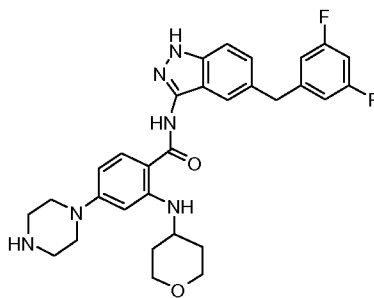
Гц, 1H) 6,98 (м, 3H) 7,24 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,48 (ушир.с, 1H) 7,77 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,36 (д, J=7,32 Гц, 1H) 9,95 (с, 1H) 12,60 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-3-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=3-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил] соед. 93



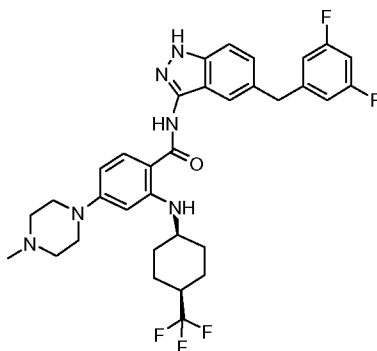
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,26 (с, 3H) 2,47-2,54 (м, 4H) 3,22-3,27 (м, 4H) 4,06 (с, 2H) 6,92-6,99 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,15-7,20 (м, 1H) 7,26 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,36 (т, J=7,93 Гц, 1H) 7,42-7,45 (м, 1H) 7,47 (д, J=7,80 Гц, 1H) 7,60-7,63 (м, 2H) 10,65 (с, 1H) 12,73 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)фенил] соед. 98



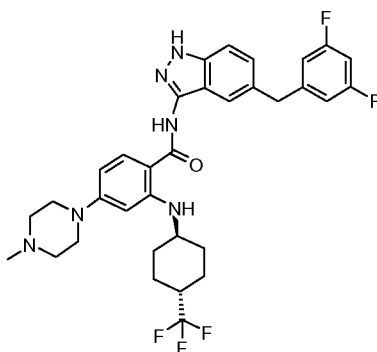
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,30-1,41 (м, 2H) 1,88-2,01 (м, 2H) 2,81-2,88 (м, 4H) 3,17-3,22 (м, 4H) 3,45-3,54 (м, 2H) 3,62-3,73 (м, 1H) 3,78-3,85 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,12 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,23 (дд, J=8,96, 2,26 Гц, 1H) 6,94-7,04 (м, 3H) 7,26 (дд, J=8,65, 1,58 Гц, 1H) 7,39-7,43 (м, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,80 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,29 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,07 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-{[цис-4-(трифторметил)циклогексил]амино}бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-{[цис-4-(трифторметил)циклогексил]амино}фенил] соед. 99



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,39-1,53 (м, 2H) 1,58-1,73 (м, 4H) 1,84-1,91 (м, 2H) 2,25 (с, 3H) 2,28-2,40 (м, 1H) 2,47 (ушир.с, 4H) 3,25-3,33 (м, 4H) 3,82-3,90 (м, 1H) 4,01 (с, 2H) 6,10 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=9,15, 2,19 Гц, 1H) 6,90-6,96 (м, 2H) 6,96-7,03 (м, 1H) 7,24 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,42 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,52 (с, 1H) 7,83 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,69 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,10 (с, 1H) 12,65 (с, 1H)

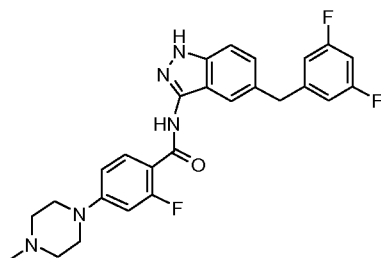
N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-{[транс-4-(трифторметил)циклогексил]амино}бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-{[транс-4-(трифторметил)циклогексил]амино}фенил] соед. 100



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,10-1,23 (м, 2H) 1,44-1,57 (м, 2H) 1,86-1,94 (м, 2H) 2,06-2,15 (м, 2H) 2,25 (с, 3H) 2,29-2,34 (м, 1H) 2,46 (ушир.с, 4H) 3,24-3,31 (м, 4H) 3,39-3,51 (м, 1H) 4,05 (с, 2H) 6,15 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,23 (дд,

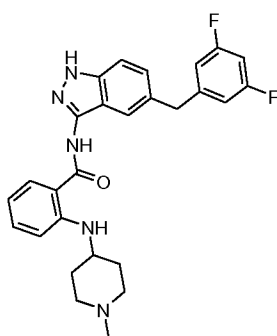
$J=8,90, 2,07$ Гц, 1H) 6,95-7,00 (м, 2H) 7,00-7,06 (м, 1H) 7,25 (дд, $J=8,60, 1,52$ Гц, 1H) 7,41 (д, $J=8,54$ Гц, 1H) 7,48 (с, 1H) 7,78 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 8,14 (д, $J=8,05$ Гц, 1H) 10,05 (с, 1H) 12,62 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-фтор-фенил] соед. 101



1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,26 (с, 3H) 2,45-2,50 (м, 4H) 3,29-3,36 (м, 4H) 4,06 (с, 2H) 6,78-6,89 (м, 2H) 6,94-6,98 (м, 2H) 6,98-7,06 (м, 1H) 7,25 (дд, $J=8,54, 1,59$ Гц, 1H) 7,42 (д, $J=8,66$ Гц, 1H) 7,64 (с, 1H) 7,68 (т, $J=8,90$ Гц, 1H) 10,08 (д, $J=3,41$ Гц, 1H) 12,68 (с, 1H)

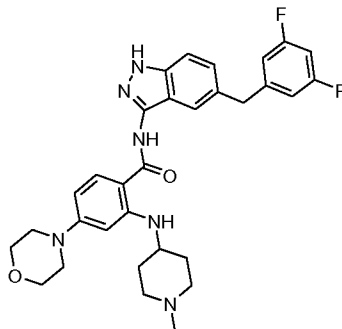
N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-фенил] соед. 110



1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,35-1,49 (м, H) 1,94 (д, H) 2,20 (ушир.с, 5H) 2,60-2,73 (м, 2H) 3,38-3,47 (м, 1H) 4,05 (с, 2H) 6,58-6,64 (м, 1H) 6,80 (д, $J=8,29$ Гц, 1H) 6,95-7,00 (м, 2H) 7,00-7,05 (м, 1H) 7,27 (дд, $J=8,65, 1,58$ Гц, 1H) 7,32-7,37 (м, 1H) 7,44 (д, $J=8,53$ Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,85-7,88 (м, 1H) 7,89 (дд, $J=8,05, 1,34$ Гц, 1H) 10,44 (с, 1H) 12,72

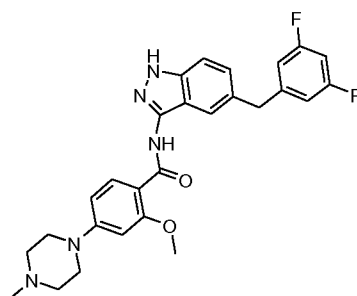
(с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-4-(морфолин-4-ил)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(морфолин-4-ил)-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-фенил] соедин. 111



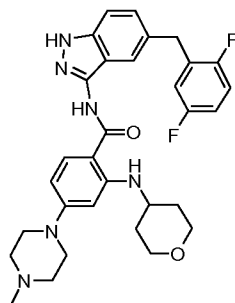
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,38-1,50 (м, 2H) 1,91-2,01 (м, 2H) 2,27 (м, 5H) 2,72 (м, 2H) 3,20-3,26 (м, 4H) 3,50 (ушир.с, 1H) 3,72-3,78 (м, 4H) 4,05 (с, 2H) 6,11 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,25 (дд, J=9,08, 2,13 Гц, 1H) 6,92-7,08 (м, 3H) 7,26 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H) 7,42 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,50 (с, 1H) 7,82 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,28 (д, J=7,31 Гц, 1H) 10,10 (с, 1H) 12,64 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-метокси-амино}фенил] соедин. 112



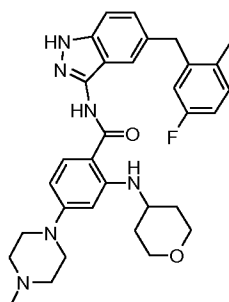
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,25 (с, 3H) 2,47 (ушир.с, 4H) 3,33-3,38 (м, 4H) 4,02 (с, 3H) 4,06 (с, 2H) 6,63 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,67 (дд, J=8,96, 2,13 Гц, 1H) 6,96 (дд, J=8,72, 2,13 Гц, 2H) 6,99-7,05 (м, 1H) 7,24 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,76 (с, 1H) 7,88 (д, J=8,78 Гц, 1H) 9,99 (с, 1H) 12,65 (с, 1H)

N- [5- (2,5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=2,5-дифторфенил, Ar=4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соед. 10



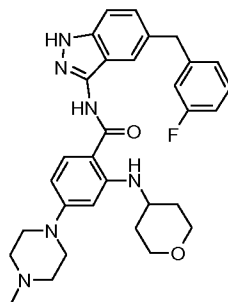
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,29-1,42 (м, 2H) 1,90-1,98 (м, 2H) 2,27 (ушир.с, 3H) 2,49 (ушир.с, 4H) 3,24-3,32 (м, 4H) 3,45-3,56 (м, 2H) 3,64-3,74 (м, 1H) 3,82 (ддд, J=11,80, 3,96, 3,75 Гц, 2H) 4,04 (с, 2H) 6,14 (д, J=1,83 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=8,90, 1,95 Гц, 1H) 7,04-7,12 (м, 1H) 7,15-7,23 (м, 2H) 7,24-7,27 (м, 1H) 7,41 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,46 (с, 1H) 7,80 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,30 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,08 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N- [5- (2-метил-5-фтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=2-метил-5-фторфенил, Ar=4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соед. 135



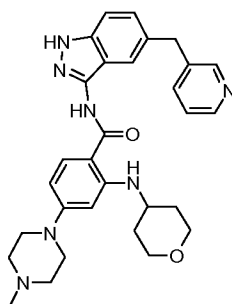
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,29-1,41 (м, 2H) 1,94 (дд, J=13,35, 2,86 Гц, 2H) 2,22 (с, 3H) 2,25 (с, 3H) 2,46 (ушир.с, 4H) 3,24-3,30 (м, 4H) 3,46-3,54 (м, 2H) 3,63-3,73 (м, 1H) 3,78-3,86 (м, 2H) 4,03 (с, 2H) 6,13 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,23 (дд, J=9,02, 2,07 Гц, 1H) 6,89-6,98 (м, 2H) 7,14-7,21 (м, 2H) 7,38 (с, 1H) 7,41 (д, J=8,65 Гц, 1H) 7,79 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,31 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,07 (с, 1H) 12,61 (с, 1H)

N- [5- (2-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=2-фторфенил, Ar=4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соедин. 9



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,29-1,42 (м, 2H) 1,89-1,98 (м, 2H) 2,24 (с, 3H) 2,45 (ушир.с, 4H) 3,24-3,30 (м, 4H) 3,47-3,55 (м, 2H) 3,64-3,74 (м, 1H) 3,77-3,87 (м, 2H) 4,04 (с, 2H) 6,14 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=8,96, 2,26 Гц, 1H) 6,95-7,02 (м, 1H) 7,04-7,09 (м, 1H) 7,10 (д, J=7,56 Гц, 1H) 7,24 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,31 (тд, J=7,80, 6,34 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,46 (с, 1H) 7,79 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,28 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,07 (с, 1H) 12,61 (с, 1H)

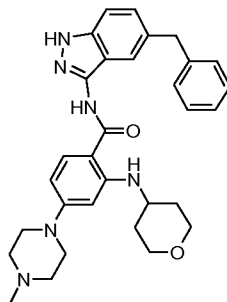
4- (4-метилпиперазин-1-ил) -N- [5- (пиридин-3-илметил) -1H-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=пиридин-3-ил, Ar=4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соедин. 136



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,30-1,42 (м, 2H) 1,95 (д, 2H) 2,26 (с, 3H) 2,47 (ушир.с, 4H) 3,25-3,30 (м, 4H) 3,47-3,54 (м, 2H) 3,64-3,74 (м, 1H) 3,79-3,86 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,14 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=8,90, 2,19 Гц, 1H) 7,24 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,29 (ддд, J=7,80, 4,76, 0,73 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,47 (с, 1H) 7,63 (дт, J=7,87, 1,92 Гц, 1H) 7,79 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,27 (д, J=7,80 Гц, 1H) 8,39 (дд,

$J=4,76, 1,59$ Гц, 1H) 8,52 (д, $J=1,71$ Гц, 1H) 10,07 (с, 1H) 12,62 (с, 1H)

N- [5-бензил-1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=фенил, Ar=4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соед. 137



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,42 (м, 2H) 1,90-1,99 (м, 2H) 2,24 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 3,24-3,31 (м, 4H) 3,46-3,55 (м, 2H) 3,64-3,76 (м, 1H) 3,78-3,87 (м, 2H) 4,01 (с, 2H) 6,14 (д, $J=2,07$ Гц, 1H) 6,24 (дд, $J=8,96, 2,26$ Гц, 1H) 7,17-7,27 (м, 6H) 7,38 (д, $J=8,90$ Гц, 1H) 7,44 (с, 1H) 7,79 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 8,28 (д, $J=7,68$ Гц, 1H) 10,05 (с, 1H) 12,59 (с, 1H).

Пример 3

Стадия г

N- [5- (3,5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2,2,2-трифтор-ацетамид [(XXIV_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, R_{G1}=трифторацетил]

К суспензии 5- (3,5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-иламина (0,5 г, 1,93 ммоль) в безводном дихлорметане (20 мл) при энергичном перемешивании и охлаждении до 0 °С добавляли по каплям трифторуксусный ангидрид, и плотную суспензию перемешивали в течение 3,5 часов. Реакционную смесь лили в 3%-ый раствор NaHCO₃ и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали солевым раствором, высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырое твердое вещество белого цвета, которое непосредственно использовали на следующей стадии.

ESI(+) MS m/z 356 (100, MH⁺); HRMS (ESI) расчит. для C₁₆H₁₀F₅N₃O + H⁺ 356,0817 найдено 356,0820

Стадия s

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-2,2,2-трифтор-ацетамид [(XXVA), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, PG=трифенилметил, PG₁=трифторацетил]

Сырой N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2,2,2-трифтор-ацетамид суспендировали в дихлорметане (25 мл) и обрабатывали трифенилхлорметаном (0,72 г, 2,58 ммоль) при перемешивании. Суспензию охлаждали до 0°C и добавляли чистый 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (0,42 мл, 2,78 ммоль), что приводило к немедленному растворению. После перемешивания при 0°C в течение 3 часов реакционную смесь лили в 50 мл льда, содержащего 1н. HCl (5 мл), и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали NaHCO₃, соевым раствором, высушивали и концентрировали, получая сырой материал, который очищали флэш-хроматографией (элюент: DCM). Желаемый продукт получали в форме твердого вещества белого цвета (450 мг, выход 40% за две стадии)

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,98 (с, 2H) 6,34 (д, J=8,78 Гц, 1H) 6,93-7,07 (м, 4H) 7,16-7,20 (м, 6H) 7,25-7,39 (м, 9H) 7,52 (с, 1H) 11,99 (с, 1H)

Стадия t

5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-иламин [(XXVI_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, PG=трифенилметил]

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-2,2,2-трифтор-ацетамид (450 мг, 0,75 ммоль) растворяли в метаноле (6 мл) и триэтилаmine (1,5 мл), и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов. Растворители удаляли при пониженном давлении, и остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: DCM). Целевое соединение выделяли в форме белой пены (300 мг, выход 80%).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,91 (с, 2H) 5,53 (с, 2H) 6,24 (д, J=8,78 Гц, 1H) 6,87-6,93 (м, 3H) 6,97-7,07 (м, 1H) 7,17-7,23 (м, 3H) 7,27 (т, J=7,50 Гц, 6H) 7,34 (д, J=1,59 Гц, 6H) 7,48 (с, 1H)

Стадия и

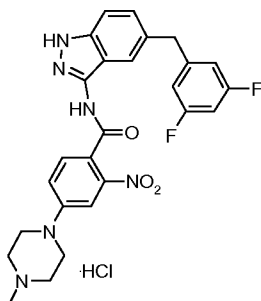
N- [5- (3,5-дифтор-бензил) -1-тримил-1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-нитро-бензамид [(XIIA), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-нитро-фенил, PG=трифенилметил]

4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-нитро-бензойную кислоту (150 мг, 0,5 ммоль) суспендировали в безводном дихлорметане (10 мл), добавляли по каплям DMF, затем оксалилхлорид (0,2 мл, 2 ммоль). После перемешивания при температуре окружающей среды в течение 2 часов смесь полностью высушивали при пониженном давлении, получая ацилхлорид в форме белого порошка. 120 мг ацилхлорида (0,4 ммоль) растворяли в безводном тетрагидрофуране (3 мл) и добавляли 5- (3,5-дифтор-бензил) -1-тримил-1H-индазол-3-иламин (200 мг, 0,4 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 0°C при перемешивании. После добавления диизопропилэтиламина (0,2 мл, 1,2 ммоль) реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов, постепенно увеличивая температуру от 0°C до температуры окружающей среды. После испарения летучих компонентов, сырой остаток очищали флэш-хроматографией (элюент: DCM/MeOH 10:1). Целевое соединение выделяли в форме твердого вещества ярко-желтого цвета (200 мг, выход 67%).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,24 (с, 3H) 2,45 (ушир.с, 4H) 3,31-3,39 (м, 4H) 3,96 (с, 2H) 6,29 (ушир.с, 1H) 6,98 (м, 4H) 7,29 (м, 17H) 7,58 (с, 1H) 7,70 (ушир.с, 1H) 10,96 (ушир.с, 1H)

Стадия i''

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид гидрохлорид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-фенил] соед. 6

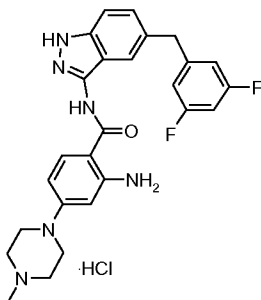


К раствору N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамида (28,5 мг, 0,04 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляли 4M HCl в диоксане (0,1 мл), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа. После концентрации остаток суспендировали в смеси простой диэтиловый эфир/MeOH 1:1, перемешивали в течение 20 мин., фильтровали, промывали той же самой смесью растворителя и высушивали. Желаемый продукт получали как производное гидрохлорида (19 мг, 87%).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,85 (д, J=4,02 Гц, 3 Н) 3,08-3,31 (м, 4 Н) 3,53 (д, J=11,71 Гц, 2 Н) 4,06 (с, 2 Н) 4,13 (д, J=13,17 Гц, 2 Н) 6,91-6,99 (м, 2 Н) 6,99-7,08 (м, 1Н) 7,26 (дд, J=8,54, 1,34 Гц, 1Н) 7,37 (д, J=6,95 Гц, 1Н) 7,43 (д, J=8,66 Гц, 1Н) 7,58 (ушир.с, 1Н) 7,64 (с, 1Н) 7,78 (д, J=7,44 Гц, 1Н) 10,39 (ушир.с, 1Н) 10,91 (ушир.с, 1Н) 12,74 (ушир.с, 1Н)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид гидрохлорид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-амино-фенил] соед. 8



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,84 (д, J=4,39 Гц, 3H) 3,05-3,20 (м, 4H) 3,44-3,53 (м, 2H) 3,85-3,94 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,30 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,36 (дд, J=8,96, 2,13 Гц, 1H) 6,93-7,00 (м, 2H) 6,99-7,05 (м, 1H) 7,24 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,41 Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,81 (д, J=9,02 Гц, 1H) 10,11 (ушир.с, 1H) 10,37 (ушир.с, 1H) 12,66 (ушир.с, 1H)

Пример 4

Превращение 1

2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(XXII_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-амино-фенил, PG=трифенилметил]

Смесь N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамида (170 мг, 0,236 ммоль), 10% Pd-C (10 мг) и формиата аммония (25 мг, 0,4 ммоль) в метаноле (5 мл) перемешивали в течение 18 часов при температуре окружающей среды. Катализатор отфильтровывали, и раствор концентрировали. Остаток растворяли в дихлорметане, промывали водным раствором NaHCO₃, высушивали и концентрировали, получая целевое соединение (145 мг, 87%).

ESI(+) MS m/z 243 (100, тримил⁺), 719 (16, MH⁺); HRMS (ESI) расчит. для C₄₅H₄₀F₂N₆O + H⁺ 719,3304 найдено 719,3309

Аналогичным способом получали следующие соединения:

2-амино-N-[5-(3-этокси-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(II), R1=R2=R3=H, R=3-этоксифенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-амино-фенил]

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,33 (т, J=6,95 Гц, 3H) 2,22 (с, 3H) 2,40-2,45 (м, 4H) 3,16-3,22 (м, 4H) 4,09 (кв., J=6,95 Гц, 2H) 6,17 (д, J=2,44 Гц, 1H) 6,23 (дд, J=9,02, 2,44 Гц, 1H) 6,53 (с, 2H) 7,18 (ддд, J=8,23, 2,62, 0,85 Гц, 1H) 7,24 (дд, J=2,44, 1,46 Гц, 1H) 7,29 (дт, J=7,68, 1,10 Гц, 1H) 7,44 (т, J=7,93 Гц, 1H) 7,59 (дд, J=8,84, 0,55 Гц, 1H) 7,71 (д, J=9,15 Гц, 1H) 7,83 (дд, J=8,78, 1,59 Гц, 1H) 8,20 (ушир.с, 1H) 10,30 (с, 1H) 13,05 (с, 1H)

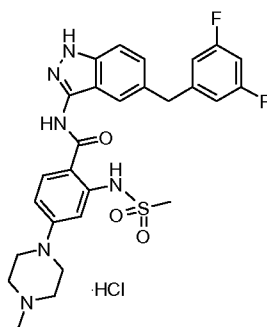
2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензоил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(II), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-амино-фенил]

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,30 (ушир.с, 3 H) 2,56 (м, 4H) 3,22 (м, 4H) 6,18 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=9,08, 2,38 Гц, 1H) 6,57 (с, 2 H) 7,42 (м, 2H) 7,54 (тт, J=9,15, 2,38 Гц, 1H) 7,61 (дд, J=8,90, 0,61 Гц, 1H) 7,73 (д, J=9,02 Гц, 1H) 7,83 (дд, J=8,84, 1,65 Гц, 1H) 8,26 (д, J=0,98 Гц, 1H) 10,36 (с, 1H) 13,11 (с, 1H)

Пример 5

Превращение 2 + стадия i''

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-метансульфониламино-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид гидрохлорид [(I_A), R1=R2=R3=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-метансульфониламино-фенил] соедин. 48



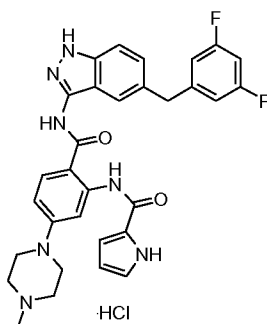
К раствору 2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-третил-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамида (29 мг, 0,04 ммоль) в безводном дихлорметане (2 мл) и сухом пиридине (0,05

мл) добавляли метансульфонилхлорид (14,7 мг, 0,01 мл, 0,13 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 8 часов. Смесь лили в лед и экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали 0,1н. HCl, затем водой, высушивали над безводным Na₂SO₄ и концентрировали, получая сырое беловатое твердое вещество, которое суспендировали в диоксане (1 мл). После добавления 4M HCl в диоксане (0,1 мл) суспензию перемешивали в течение ночи. После концентрации остаток суспендировали в смеси простой диэтиловый эфир/MeOH 1:1, перемешивали в течение 20 мин., фильтровали, промывали той же самой смесью растворителя и высушивали. Желаемый продукт получали как гидрохлорид (15 мг, 0,025 ммоль, 63%).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,86 (д, J=4,27 Гц, 3H) 3,17 (с, 3H) 3,14-3,27 (м, 4H) 3,55 (м, 2H) 4,02 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 6,92 (дд, J=9,02, 2,32 Гц, 1H) 6,97-7,03 (м, 3H) 7,05 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,28 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,45 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 8,12 (д, J=9,15 Гц, 1H) 10,56 (с, 1H) 10,76 (с, 1H) 11,42 (с, 1H) 12,84 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующие соединения:

N- [2- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил} -5-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил] -1H-пиррол-2-карбоксамид гидрохлорид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метилпиперазин-1-ил) -2-(1H-пиррол-2-карбамоил) -фенил] соед. 44



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,74 (ушир.с, 3H) 4,04 (с, 2H) 6,09 (дт, J=3,60, 2,41 Гц, 1H) 6,65 (дт, J=3,87, 1,78 Гц, 1H) 6,82 (дд, J=9,02, 2,32 Гц, 1H) 6,97 (м, 4H) 7,28 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,46 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,59 (ушир.с, 1H) 8,09 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,38 (д, J=2,44 Гц, 1H) 9,99 (ушир.с,

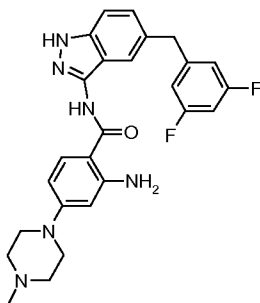
1H) 10,71 (с, 1H) 11,69 (ушир.с, 1H) 12,51 (с, 1H) 12,82 (с, 1H)

Пример 6

Превращение 4

2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-амино-фенил] соед.

8

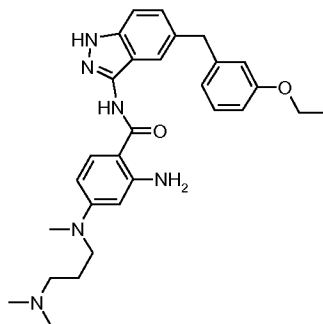


Смесь N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитробензамида (3,21 г, 6,33 ммоль), циклогексена (20 мл), диоксана (200 мл) и 10% Pd/C (0,8 г) перемешивали при 100°C в течение 2 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, тщательно промывали THF и MeOH. После упаривания органической фазы очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH 95/5) дала 2,51 г целевого соединения (83%-ый выход).

1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,23 (с, 3H) 2,44 (ушир.с, 4H) 3,20 (т, J=4,76 Гц, 4H) 4,04 (с, 2H) 6,18 (д, J=2,44 Гц, 1H) 6,24 (дд, J=8,96, 2,38 Гц, 1H) 6,53 (с, 2H) 6,97 (м, 3H) 7,22 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,39 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,52 (ушир.с, 1H) 7,72 (д, J=9,02 Гц, 1H) 10,01 (с, 1H) 12,60 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующие соединения:

2-амино-4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-N-[5-(3-этокси-бензил)-1H-индазол-3-ил]-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3-этоксифенил, Ar=4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-амино-фенил] соедин. 54



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,27 (т, J=6,95 Гц, 3H) 1,67 (д, J=7,19 Гц, 2H) 2,19 (с, 6H) 2,28 (т, J=6,04 Гц, 2H) 2,90 (с, 3H) 3,24-3,40 (м, 2H) 3,96 (кв., J=6,95 Гц, 2H) 3,95 (с, 2H) 5,94 (д, J=2,56 Гц, 1H) 6,04 (дд, J=9,02, 2,56 Гц, 1H) 6,52 (с, 2H) 6,68-6,72 (м, 1H) 6,76-6,79 (м, 1H) 6,77 (с, 1H) 7,13-7,17 (м, 1H) 7,18 (дд, J=8,60, 1,65 Гц, 1H) 7,33-7,38 (м, 1H) 7,47 (с, 1H) 7,69 (д, J=9,02 Гц, 1H) 9,88 (с, 1H) 12,53 (с, 1H)

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}бензамид

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 3,29-3,48 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 4,29 (ушир.с, 1H) 6,63 (ушир.с, 3H) 6,85 (ушир.с, 1H) 6,92-7,05 (м, 3H) 7,26 (дд, J=8,66, 1,34 Гц, 1H) 7,43 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,57 (с, 1H) 7,85 (д, J=8,17 Гц, 1H) 10,46 (с, 1H) 12,72 (с, 1H)

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2R)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]карбонил}бензамид

ESI(+) MS: m/z 559 (MH⁺).

2-амино-N¹-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-N⁴-[2-(диметиламино)этил]-N-метилбензол-1,4-дикарбоксамид

ESI(+) MS: m/z 507 (MH⁺).

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[4-(пропан-2-ил)пиперазин-1-ил]карбонил}бензамид

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 0,99 (д, J=6,46 Гц, 6H) 2,43 (м, 4H) 2,70 (д, 1H) 3,58 (м, 4H) 4,06 (с, 2H) 6,54

(дд, $J=8,05$, 1,46 Гц, 1H) 6,65 (с, 2H) 6,75 (д, $J=1,46$ Гц, 1H) 6,92-7,01 (м, 2H) 6,99-7,05 (м, 1H) 7,26 (дд, $J=8,59$, 1,52 Гц, 1H) 7,43 (д, $J=8,65$ Гц, 1H) 7,57 (с, 1H) 7,85 (д, $J=8,17$ Гц, 1H) 10,45 (с, 1H) 12,71 (с, 1H)

2-амино- N^1 -[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]- N^4 -[2-(диметиламино)этил]бензол-1,4-дикарбоксамид

ESI(+) MS: m/z 493 (MH^+).

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[4-метилпиперазин-1-ил]карбонил]бензамид

1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, $DMCO-d_6$): 4,06 (с, 2H) 6,60 (д, $J=8,29$ Гц, 1H) 6,68 (с, 2H) 6,80 (д, $J=1,46$ Гц, 1H) 6,93-7,00 (м, 2H) 7,00-7,06 (м, 1H) 7,26 (дд, $J=8,53$, 1,58 Гц, 1H) 7,44 (д, $J=8,65$ Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 7,88 (д, $J=8,17$ Гц, 1H) 10,48 (с, 1H) 12,73 (с, 1H)

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]карбонил}бензамид

ESI(+) MS: m/z 533 (MH^+).

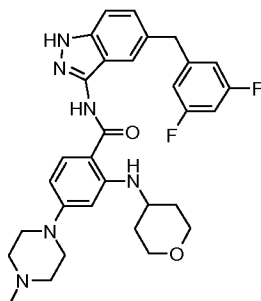
2-амино- N^1 -[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]- N^4 -(1-метилпиперидин-4-ил)бензол-1,4-дикарбоксамид

ESI(+) MS: m/z 519 (MH^+).

Пример 7

Превращение 6

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 11

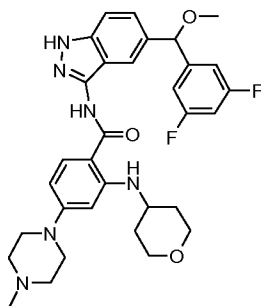


К раствору 2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамида (1,9 г, 3,98 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли тетрагидро-пиран-4-он (0,55 мл,

5,98 ммоль), трифторуксусную кислоту (4 мл) и тетраметиламмоний триацетоксиборгидрид (1,57 г, 5,98 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, и затем добавляли дополнительное количество тетраметиламмоний триацетоксиборгидрида (1,57 г). После перемешивания в течение дополнительных 3 часов при температуре окружающей среды смесь разбавляли дихлорметаном, промывали 2н. гидроксидом натрия и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя 5н. смесь дихлорметан/метанол/ NH_3 в MeOH 96:4:0,5 в качестве элюента, получая 1,61 г целевого соединения (72%-ый выход).

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,26-1,43 (м, 2H) 1,86-2,02 (м, 2H) 2,23 (с, 3H) 2,42-2,46 (м, 4H) 3,23-3,29 (м, 4H) 3,45-3,54 (м, 2H) 3,62-3,75 (м, 1H) 3,82 (дт, $J=11,61$, 3,83 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,14 (д, $J=2,07$ Гц, 1H) 6,24 (дд, $J=8,90$, 2,19 Гц, 1H) 6,94-7,06 (м, 3H) 7,26 (дд, $J=8,66$, 1,46 Гц, 1H) 7,41 (д, $J=8,66$ Гц, 1H) 7,50 (д, 1H) 7,80 (д, $J=9,15$ Гц, 1H) 8,29 (д, $J=7,68$ Гц, 1H) 10,08 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид [(Ic), $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}=\text{3,5-дифторфенил}$, $\text{R}'=\text{метил}$, $\text{Ar}=\text{4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил}$]
соед. 68



Целевое соединение выделяли как побочный продукт (приблизительно 15%) в ходе очистки препаративной ВЭЖ смешанных фракций, полученных в результате очистки хроматографией на колонках при описанном выше получении N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-

ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамида

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,44 (м, 2H)
1,91-2,01 (м, 2H) 2,79 (ушир.с, 3H) 3,32 (м, 1H) 3,45-3,56 (м,
2H) 3,68-3,78 (м, 1H) 3,80-3,88 (м, 2H) 5,48 (с, 1H) 6,22 (д,
J=2,07 Гц, 1H) 6,30 (д, J=9,02 Гц, 1H) 7,04-7,12 (м, 3H) 7,32
(дд, J=8,78, 1,46 Гц, 1H) 7,45 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,64 (с, 1H)
7,86 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,35 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,20 (с, 1H)
12,73 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующие соединения:

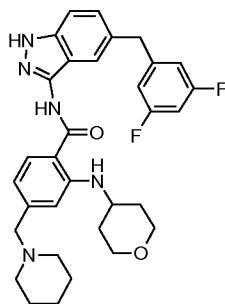
**2- [(2- { [трет-бутил (диметил) силил] окси} этил) амино] -N- [5-
(3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-
ил) бензамид**

ESI(+) MS: m/z 635 (M⁺).

**3- ({ [2- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил} -
5- (4-метилпиперазин-1-ил) фенил] амино} метил) азетидин-1-трет-
бутилкарбоксилат**

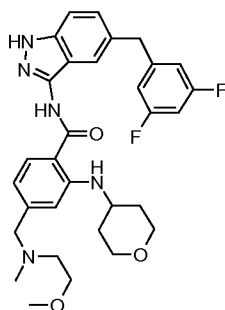
ESI(+) MS: m/z 646 (M⁺).

**1- [4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил} -3-
(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензил] пиперидин трифторацетат
[(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-пиперидин-1-илметил-
2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соедин. 115**



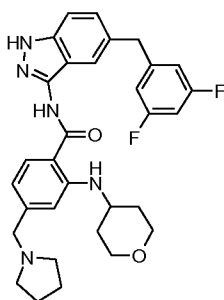
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,32-1,46 (м, 3H)
1,65-1,93 (м, 5H) 1,96-2,04 (м, 2H) 2,81-2,96 (м, 2H) 3,32
(ушир.с, 2H) 3,44-3,54 (м, 2H) 3,63-3,74 (м, 1H) 3,82-3,91 (м,
2H) 4,06 (с, 2H) 4,23 (д, J=5,37 Гц, 2H) 6,75-6,81 (м, 1H)
6,94-7,06 (м, 2H) 7,13 (с, 1H) 7,29 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H)
7,45 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,50 (с, 1H) 7,96 (д, J=8,05 Гц, 1H)
8,00 (ушир.с, 1H) 10,14 (ушир.с, 1H) 10,54 (с, 1H) 12,77
(ушир.с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[[2-метоксиэтил)(метил)амино]метил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[[2-метоксиэтил)(метил)амино]метил]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 116



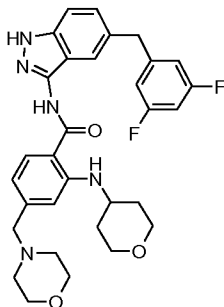
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,45 (м, 2H) 1,95 (д, J=11,83 Гц, 2H) 2,22 (с, 3H) 2,52-2,57 (м, 2H) 3,26 (с, 3H) 3,43-3,53 (м, 6H) 3,64 (дд, J=6,95, 2,93 Гц, 1H) 3,80-3,88 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,58 (д, J=7,93 Гц, 1H) 6,79 (с, 1H) 6,95-7,06 (м, 3H) 7,27 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,43 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,52 (с, 1H) 7,86 (д, J=8,05 Гц, 1H) 7,96 (д, J=7,56 Гц, 1H) 10,39 (с, 1H) 12,71 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(пирролидин-1-илметил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(пирролидин-1-илметил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 117



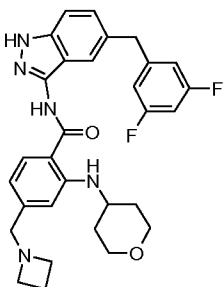
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,45 (м, 2H) 1,67-1,78 (м, 4H) 1,90-1,98 (м, 2H) 2,47 (ушир.с, 2H) 3,44-3,54 (м, 2H) 3,56 (ушир.с, 4H) 3,59-3,71 (м, 1H) 3,83 (дт, J=11,65, 3,69 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,59 (д, J=8,66 Гц, 1H) 6,77 (с, 1H) 6,92-7,07 (м, 3H) 7,27 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,42 (д, J=0,49 Гц, 1H) 7,52 (с, 1H) 7,85 (д, J=8,17 Гц, 1H) 7,95 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,39 (с, 1H) 12,71 (с, 1H)

N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (морфолин-4-илметил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- (морфолин-4-илметил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] **соед. 118**



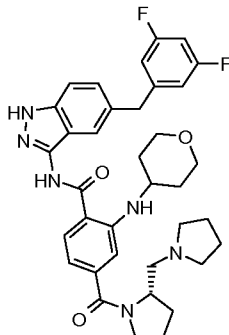
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,30-1,44 (м, 2H) 1,88-2,01 (м, 2H) 2,39 (ушир.с, 4H) 3,45-3,46 (м, 2H) 3,46-3,54 (м, 2H) 3,61 (ушир.с, 4H) 3,65 (д, 1H) 3,84 (д, J=12,32 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,60 (д, J=8,41 Гц, 1H) 6,79 (с, 1H) 6,89-7,09 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,72, 1,16 Гц, 1H) 7,43 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,87 (д, J=8,05 Гц, 1H) 7,95 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,40 (с, 1H) 12,71 (с, 1H)

4- (азетидин-1-илметил) -N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- (азетидин-1-илметил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] **соед. 119**



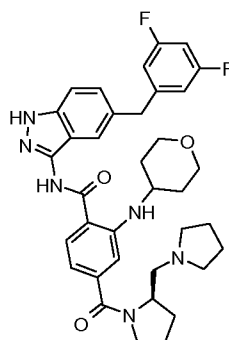
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,43 (м, 2H) 1,90-1,98 (м, 2H) 1,98-2,06 (м, 2H) 3,15 (т, J=6,95 Гц, 4H) 3,46-3,54 (м, 4H) 3,61-3,70 (м, 1H) 3,79-3,88 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,53 (дд, J=8,11, 1,16 Гц, 1H) 6,72 (с, 1H) 6,94-7,05 (м, 3H) 7,27 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,43 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,83 (д, J=8,17 Гц, 1H) 7,94 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,38 (с, 1H) 12,70 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-{[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил}-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 127



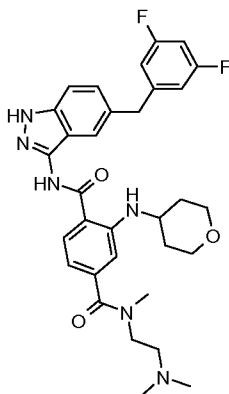
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): ppm 3,44-3,56 (м, 2H) 3,61-3,75 (м, 1H) 3,78-3,88 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 4,26 (ушир.с, 1H) 6,66 (с, 1H) 6,83 (с, 1H) 6,95-7,06 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,93 (д, J=8,17 Гц, 1H) 7,97 (ушир.с, 1H) 10,55 (с, 1H) 12,75 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2R)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-{[(2R)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил}-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 128



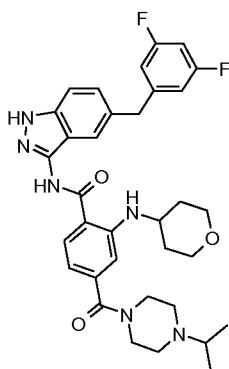
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): ppm 3,44-3,56 (м, 2H) 3,61-3,75 (м, 1H) 3,78-3,88 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 4,26 (ушир.с, 1H) 6,66 (с, 1H) 6,83 (с, 1H) 6,95-7,06 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,93 (д, J=8,17 Гц, 1H) 7,97 (ушир.с, 1H) 10,55 (с, 1H) 12,75 (с, 1H)

N¹- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -N⁴- [2- (диметиламино) этил] -N⁴-метил-2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензол-1,4-дикарбоксамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- ({N- [2- (диметиламино) этил] -N-метил} карбонил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соедин. 129



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): смесь ротамеров 1,31-1,44 (м, 2H) 1,87-1,97 (м, 2H) 3,45-3,52 (м, 2H) 3,62-3,72 (м, 1H) 3,79-3,88 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 6,56 (д, J=7,68 Гц, 1H) 6,76 (ушир.с, 1H) 6,95-7,05 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,65 Гц, 1H) 7,54 (с, 1H) 7,91-7,99 (м, 2H) 10,56 (с, 1H) 12,75 (с, 1H)

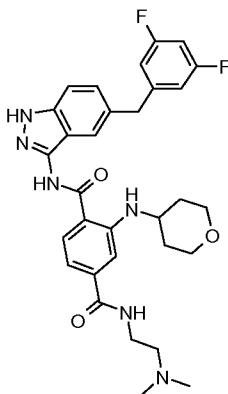
N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [4- (пропан-2-ил) пиперазин-1-ил] карбонил} -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- { [4- (пропан-2-ил) пиперазин-1-ил] карбонил} -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -фенил] соедин. 130



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 0,99 (д, J=6,46 Гц, 6H) 1,32-1,43 (м, 2H) 1,89-1,97 (м, 2H) 2,36-2,54 (м, 4H) 2,66-2,75 (м, 1H) 3,28-3,37 (м, 2H) 3,49 (тд, J=11,18, 2,13 Гц, 2H) 3,61 (ушир.с, 2H) 3,65-3,74 (м, 1H) 3,80-3,87 (м, 2H) 4,06 (с,

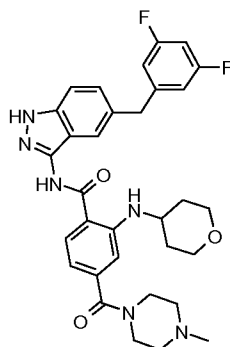
2H) 6,58 (дд, $J=7,98$, 1,28 Гц, 1H) 6,77 (д, $J=0,85$ Гц, 1H)
 6,95-7,05 (м, 3H) 7,28 (дд, $J=8,59$, 1,52 Гц, 1H) 7,44 (д,
 $J=8,65$ Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,91-7,95 (м, 1H) 7,94-7,96 (м, 1H)
 10,56 (с, 1H) 12,75 (с, 1H)

N^1 -[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]- N^4 -[2-(диметиламино)этил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензол-1,4-дикарбоксамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-({N-[2-(диметиламино)этил]} карбонил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 131



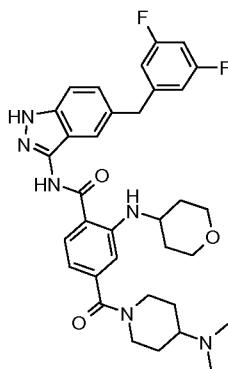
1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 1,33-1,47 (м, 2H)
 1,93-2,00 (м, 2H) 2,30 (ушир.с, 6H) 2,51-2,60 (м, 2H) 3,37-3,44
 (м, 2H) 3,46-3,54 (м, 2H) 3,73 (д, 1H) 3,85 (дт, $J=11,61$, 3,76
 Гц, 2H) 4,06 (с, 2H) 6,95-7,05 (м, 3H) 7,07 (дд, $J=8,17$, 1,46
 Гц, 1H) 7,23 (д, $J=1,22$ Гц, 1H) 7,28 (дд, $J=8,65$, 1,58 Гц, 1H)
 7,44 (д, $J=8,53$ Гц, 1H) 7,54 (с, 1H) 7,93 (д, $J=7,68$ Гц, 1H)
 7,96 (д, $J=8,29$ Гц, 1H) 8,47 (т, $J=4,94$ Гц, 1H) 10,60 (с, 1H)
 12,76 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил) карбонил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[(4-метилпиперазин-1-ил) карбонил]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 132



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,32-1,43 (м, 2H) 1,93 (д, J=1 1,70 Гц, 2H) 2,22 (с, 3H) 2,33 (м, 4H) 3,45-3,53 (м, 2H) 3,65-3,73 (м, 1H) 3,80-3,86 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 6,57 (дд, J=7,98, 1,28 Гц, 1H) 6,77 (д, J=0,98 Гц, 1H) 6,96-7,05 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,52 (с, 1H) 7,92-7,95 (м, 1H) 7,94-7,97 (м, 1H) 10,56 (с, 1H) 12,75 (с, 1H)

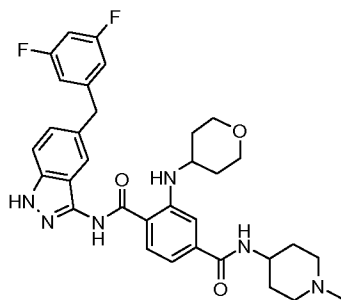
N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[4-(диметиламино) пиперидин-1-ил] карбонил}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-{[4-(диметиламино) пиперидин-1-ил] карбонил}-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 133



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,25-1,46 (м, 4H) 1,73 (м, 1H) 1,84 (м, 1H) 1,93 (д, J=11,46 Гц, 2H) 2,20 (с, 6H) 2,34 (м, 1H) 2,82 (м, 1H) 3,04 (м, 1H) 3,42-3,55 (м, 2H) 3,65-3,76 (м, 2H) 3,78-3,88 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 4,43 (м, 1H) 6,58 (дд,

$J=8,05, 1,34$ Гц, 1H) 6,78 (д, $J=0,85$ Гц, 1H) 6,94-7,06 (м, 3H) 7,28 (дд, $J=8,65, 1,58$ Гц, 1H) 7,44 (д, $J=8,53$ Гц, 1H) 7,53 (с, 1H) 7,90-7,96 (м, 2H) 10,55 (с, 1H) 12,74 (с, 1H)

N^1 - [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] - N^4 - (1-метилпиперидин-4-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензол-1,4-дикарбоксамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[N-(1-метилпиперидин-4-ил) -карбонил] -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино)-фенил] соед. 134



1H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,32-1,47 (м, 2H) 1,56-1,70 (м, 2H) 1,74-1,83 (м, 2H) 1,92-1,99 (м, 2H) 2,02 (ушир.с, 2H) 2,21 (с, 3H) 2,82 (д, $J=13,17$ Гц, 2H) 3,46-3,54 (м, 2H) 3,67-3,80 (м, 2H) 3,79-3,88 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 6,96-7,05 (м, 3H) 7,08 (дд, $J=8,17, 1,46$ Гц, 1H) 7,21 (д, $J=1,22$ Гц, 1H) 7,28 (дд, $J=8,65, 1,46$ Гц, 1H) 7,42-7,46 (м, 1H) 7,54 (с, 1H) 7,92-7,97 (м, 2H) 8,26 (д, $J=7,80$ Гц, 1H) 10,60 (с, 1H) 12,77 (с, 1H).

Пример 8

Получение 4- { [(2S)-1-метилпирролидин-2-ил] метокси} -2-трет-бутилнитробензоата

В круглодонную трехгорлую колбу в атмосфере аргона добавляли толуол (15 мл), $CSCO_3$ (1,6 г, 5 ммоль), фосфиновый лиганд 2-(ди-трет-бутилфосфино)-1,1'-бинафтил (331 мг, 0,83 ммоль) и $Pd(dba)_2$ (380 мг, 0,66 ммоль). Смесь дегазировали барботированием аргона в течение пяти минут. Затем добавляли трет-бутиловый эфир 4-бром-2-нитробензойной кислоты (1 г, 3,31 ммоль) и (S)-(-)-1-метил-2-пирролидинметанол (0,78 мл, 6,62 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, гасили 30 мл воды и экстрагировали дважды 25 мл $AcOEt$.

Органические фазы собирали, высушивали над Na_2SO_4 и растворители выпаривали, получая красное масло, которое подвергали очистке хроматографией на автоматизированной системе Biotage SP1 (90:10 DCM/MeOH (изократическая), получая чистое целевое соединение в форме желтоватого масла (460 мг, 1,36 ммоль, 41%-ый выход)

ESI(+) MS: m/z 337 (MH^+).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-2-трет-бутилнитробензоат

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMCO-d_6): 1,48 (9H, s) 1,68 (м, 2H) 1,95 (м, 2H) 2,20 (м, 5H) 2,61 (м, 2H) 4,60 (м, 1H) 7,30 (дд, $J=8,78, 2,56$ Гц, 1H) 7,54 (д, $J=2,56$ Гц, 1H) 7,79 (д, $J=8,78$ Гц, 1H)

4-[2-(диметиламино)этокси]-2-трет-бутилнитробензоат

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMCO-d_6): 1,49 (9H, s) 2,22 (с, 6H) 2,65 (т, $J=5,61$ Гц, 2H) 4,21 (т, $J=5,63$ Гц, 2H) 7,30 (дд, $J=8,78, 2,56$ Гц, 1H) 7,52 (д, $J=2,56$ Гц, 1H) 7,80 (д, $J=8,78$ Гц, 1H)

4-[[(3S) -1-метилпирролидин-3-ил]окси]-2-трет-бутилнитробензоат

ESI(+) MS: m/z 323 (MH^+).

Получение 2-амино-4-[[(2S) -1-метилпирролидин-2-ил]метокси]трет-бутилбензоата

Нитро-производное 4-[[(2S) -1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-2-трет-бутилнитробензоата (460 мг, 1,37 ммоль) растворяли в 20 мл MeOH, 130 мг 5% Pd/C и 700 мг (6,3 ммоль) HCOONH_4 добавляли под атмосферой аргона. Смесь нагревали с обратным холодильником при 80°C в течение 1 ч, затем охлаждали до температуры окружающей среды и фильтровали через тонкий слой целита, промывали MeOH. Растворитель отгоняли, и остаток растворяли в 20 мл DCM и промывали дважды 20 мл NaHCO_3 (10%). Собранные органические экстракты высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха, получая коричневое масло (400 мг, 1,31 ммоль, 95%-ый выход), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ESI(+) MS: m/z 307 (MH^+).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

2-амино-4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]трет-бутилбензоатESI(+) MS: m/z 307 (MH⁺).**2-амино-4-[2-(диметиламино)этокси]трет-бутилбензоат**

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,51 (с, 9H) 2,21 (с, 6H) 2,61 (т, J=5,79 Гц, 2H) 4,00 (т, J=5,79 Гц, 2H) 6,11 (дд, J=8,96, 2,50 Гц, 1H) 6,25 (д, J=2,56 Гц, 1H) 6,60 (с, 2H) 7,56 (д, J=8,90 Гц, 1H)

2-амино-4-[[3S]-1-метилпирролидин-3-ил]окси]трет-бутилбензоатESI(+) MS: m/z 293 (MH⁺).**Получение 4-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)трет-бутилбензоата**

2-амино-4-[[2S]-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]трет-бутилбензоат (400 мг, 1,3 ммоль) растворяли в 20 мл DCM под атмосферой аргона. Добавляли тетрагидро-4H-пиран-4-он (0,19 мл, 2,05 ммоль), TFA (0,29 мл, 3,69 ммоль) и Me₄NH(OAc)₃ (540 мг, 2,05 ммоль). Полученную суспензию перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, затем гасили 15 мл 10% NaHCO₃ и экстрагировали дважды 20 мл DCM. Органические слои затем высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали, получая желтое масло (448 мг, 1,15 ммоль, 88%), которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ESI(+) MS: m/z 391 (MH⁺).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)трет-бутилбензоатESI(+) MS: m/z 391 (MH⁺).**4-[2-(диметиламино)этокси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)трет-бутилбензоат**ESI(+) MS: m/z 365 (MH⁺).**4-[[3S]-1-метилпирролидин-3-ил]окси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)трет-бутилбензоат**ESI(+) MS: m/z 377 (MH⁺).

Получение 4- { [(2S) -1-метилпирролидин-2-ил] метокси } -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоата

4- { [(2S) -1-метилпирролидин-2-ил] метокси } -2- (тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино) трет-бутилбензоат (448 мг, 1,15 ммоль) растворяли в 20 мл DCM. Добавляли TEA (0,18 мл, 1,3 ммоль) и TFAA (0,27 мл, 1,7 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов и гасили 15 мл 10% NaHCO₃. Полученную смесь экстрагировали дважды 20 мл DCM, высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Сырой продукт подвергали хроматографической очистке на силикагеле (DCM/MeOH 95:5), получая желтое масло (481 мг, 1 ммоль, 87%).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,00 (кв.д, J=12,25, 4,82 Гц, 1H) 1,47 (с, 9H) 1,51-1,64 (м, 1H) 1,98 (д, J=12,68 Гц, 2H) 3,83 (ддд, J=31,46, 11,34, 4,02 Гц, 2H) 4,51 (тт, J=11,95, 3,90 Гц, 1H) 7,02 (ушир.с, 1H) 7,21 (д, J=6,95 Гц, 1H) 7,95 (д, J=8,78 Гц, 1H)

Аналогичным способом получали следующие соединения:

4- [(1-метилпиперидин-4-ил) окси] -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 487 (MH⁺).

4- [2- (диметиламино) этокси] -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 461 (MH⁺).

4- { [(3S) -1-метилпирролидин-3-ил] окси } -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 473 (MH⁺).

Получение трифторацетата 4- { [(2S) -1-метилпирролидин-2-ил] метокси } -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] бензойной кислоты

4- { [(2S) -1-метилпирролидин-2-ил] метокси } -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат (480 мг, 1 ммоль) растворяли в 20 мл DCM. Добавляли 4М безводной HCl в диоксане (2,5 мл, 10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 5 дней, после чего

анализ ВЭЖХ показал формирование желаемого продукта, но почти с 30% детрифторацетилированного побочного продукта. Растворители удаляли под вакуумом, и полученный желтый порошок суспендировали в 15 мл DCM и добавляли TFAA (0,28 мл, 2 ммоль). Твердое вещество немедленно растворялось, и смесь перемешивали в течение 2 часов, после чего анализ ВЭЖХ показал полное исчезновение продукта. Растворители выпаривали досуха, получая твердое вещество темно-желтого цвета, которое использовали на следующей стадии синтеза без дальнейшей очистки.

ESI(+) MS: m/z 431 (MH⁺).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

трифторацетат 4-[(1-метилпиперидин-4-ил)окси]-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил(трифторацетил)амино] трет-бутилбензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 431 (MH⁺).

трифторацетат 4-[2-(диметиламино)этокси]-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил(трифторацетил)амино] трет-бутилбензойной кислоты

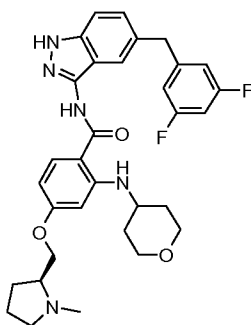
ESI(+) MS: m/z 405 (MH⁺).

трифторацетат 4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил(трифторацетил)амино] трет-бутилбензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 417 (MH⁺).

Стадия i'

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 94



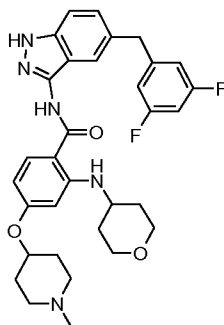
Трифторацетат 4-{[(2S)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси}-2-

[тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил)амино]бензойной кислоты (1 ммоль, 531 мг) растворяли в DCM и двух каплях безводного DMF под атмосферой азота. Добавляли оксалилхлорид (0,17 мл, 2 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Растворители выпаривали, получая желтый порошок. Твердое вещество повторно растворяли в THF под атмосферой аргона и охлаждали до -20°C . Добавляли DIPEA (0,56 мл, 3,2 ммоль). Затем по каплям за 15 минут добавляли 5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-амин, растворенный в 10 мл сухого THF. Реакционную смесь сохраняли при -20°C в течение 6 часов, затем температуре давали подняться до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили 15 мл 5% NaHCO_3 и экстрагировали дважды AcOEt (15 мл). Растворители затем выпаривали, и остаток повторно растворяли в 20 мл MeOH . Добавляли TEA (10 ммоль, 1,5 мл), и смесь нагревали до 65°C в течение 3 ч. Затем реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и растворители удаляли, получая сырой продукт, который очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле ($\text{AcOEt}/\text{MeOH}/\text{NH}_3\text{Водн.}$ 85:15:05), получая целевое соединение в форме белого порошка (258 мг, 0,45 ммоль, 45%).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,28-1,44 (м, 2H) 1,94 (д, $J=12,07$ Гц, 2H) 3,44-3,56 (м, 3H) 3,59-3,73 (м, 1H) 3,77-3,87 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,23 (дд, 1H) 6,28 (д, $J=2,19$ Гц, 1H) 6,92-7,06 (м, 3H) 7,27 (дд, $J=8,66$, 1,59 Гц, 1H) 7,42 (д, $J=8,90$ Гц, 1H) 7,50 (с, 1H) 7,88 (д, $J=8,90$ Гц, 1H) 8,27 (д, $J=7,80$ Гц, 1H) 10,24 (с, 1H) 12,68 (с, 1H)

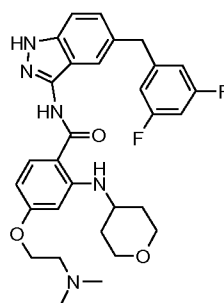
Аналогичным способом получали следующие соединения:

N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(1-метилпиперидин-4-ил) окси] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- [(1-метилпиперидин-4-ил) окси] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) -фенил] соедин. 95



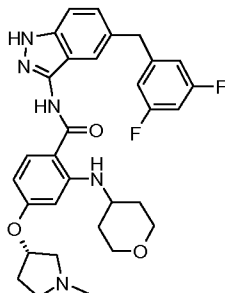
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,36 (ддд, J=9,82, 3,66, 3,48 Гц, 2H) 1,70 (м, 2H) 1,85-2,00 (м, 4H) 2,22-2,30 (м, 5H) 2,64-2,79 (м, 2H) 3,44-3,54 (м, 2H) 3,58-3,72 (м, 1H) 3,82 (дт, J=11,65, 3,69 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 4,51 (ушир.с, 1H) 6,20-6,30 (м, 2H) 6,94-7,07 (м, 3H) 7,27 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,42 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,50 (д, J=2,32 Гц, 1H) 7,88 (д, J=9,51 Гц, 1H) 8,22 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,24 (с, 1H) 12,68 (с, 1H)

N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [2- (диметиламино) этокси] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- [2- (диметиламино) этокси] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) -фенил] соедин. 96



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,44 (м, 2H) 1,94 (д, J=10,73 Гц, 2H) 2,42 (ушир.с, 6H) 2,89 (ушир.с, 2H) 3,49 (т, J=9,88 Гц, 2H) 3,60-3,73 (м, 1H) 3,78-3,88 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 4,19 (т, J=5,24 Гц, 2H) 6,25 (дд, J=8,84, 2,38 Гц, 1H) 6,29 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,93-7,06 (м, 3H) 7,27 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,43 (д, J=8,78 Гц, 1H) 7,50 (с, 1H) 7,90 (д, J=8,78 Гц, 1H) 8,27 (д, J=7,44 Гц, 1H) 10,26 (с, 1H) 12,68 (с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-{[(3S)-1-метилпирролидин-3-ил]окси}-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-фенил] соедин. 97



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,29-1,44 (м, 2H) 1,75-1,86 (м, 1H) 1,93 (д, J=10,49 Гц, 2H) 2,32 (с, 4H) 2,44 (ушир.с, 1H) 2,65-2,78 (м, 2H) 2,79-2,88 (м, 1H) 3,44-3,54 (м, 2H) 3,58-3,71 (м, 1H) 3,82 (д, J=11,58 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 4,96-5,01 (м, 1H) 6,15-6,19 (м, 1H) 6,19-6,20 (м, 1H) 6,94-7,06 (м, 3H) 7,26 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,42 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,50 (д, J=1,59 Гц, 1H) 7,87 (д, J=8,90 Гц, 1H) 8,23 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,24 (с, 1H) 12,67 (с, 1H).

Пример 9

Стадия и

Получение N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-формил-бензамида

2-Фтор-5-формил-бензойную кислоту (368 мг, 2,187 ммоль) в толуоле (22 мл) обрабатывали тионилхлоридом (1,59 мл, 21,87 ммоль) и перемешивали при температуре кипения растворителя в течение 4 часов. Летучие компоненты выпаривали, остаток забирали толуолом (4 мл) и упаривали досуха, получая твердое вещество грязно-белого цвета, которое растворяли в сухом THF (5 мл) и добавляли по каплям к раствору 5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-иламина (843 мг, 1,68 ммоль) и DIPEA (0,88 мл, 5,04 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 4°C. Реакционную смесь постепенно нагревали до температуры окружающей среды. После одной ночи, летучие компоненты выпаривали. Сырой продукт растворяли в DCM (150 мл) и промывали водным раствором NaHCO₃ (100 мл), затем водой и наконец соевым раствором. После

высушивания над сульфатом натрия, упаривания и очистки на силикагеле (элкент: DCM), получали 868 мг целевого соединения в форме твердого вещества белого цвета с 79%-ым выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 3,98 (с, 2H) 6,34 (д, $J=8,66$ Гц, 1H) 6,89-7,09 (м, 3H) 7,22-7,34 (м, 15H) 7,53-7,64 (м, 1H) 7,66 (с, 1H) 8,14 (ушир.с, 1H) 8,32 (д, $J=4,51$ Гц, 1H) 10,05 (с, 1H) 11,08 (ушир.с, 1H)

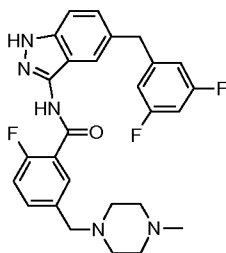
Стадия i''

Получение N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-формил-бензамида

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-формил-бензамид (740 мг, 1,137 ммоль) в сухом диоксане (25 мл) обрабатывали 4н. HCl в диоксане (2,8 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение двух дней. Летучие компоненты выпаривали досуха, и остаток забирали Et₂O (10 мл), перемешивали в течение 1 часа, отсасывали, промывали Et₂O (10 мл), высушивали при 50°C под вакуумом, получая 358 мг целевого соединения в форме твердого вещества белого цвета с 77%-ым выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 4,08 (с, 2H) 6,88-7,09 (м, 3H) 7,22-7,31 (м, 1H) 7,45 (д, $J=8,41$ Гц, 1H) 7,62 (т, $J=9,57$ Гц, 1H) 7,71 (с, 1H) 8,12-8,19 (м, 1H) 8,35 (д, $J=5,61$ Гц, 1H) 10,08 (с, 1H) 10,92 (с, 1H) 12,80 (ушир.с, 1H)

Получение N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=2-фтор-5-(4-метил-пиперазин-1-илметил)-фенил] соед. 120



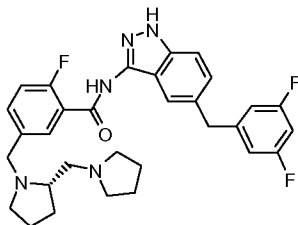
N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-формил-бензамид (150 мг, 0,367 ммоль) в THF (4 мл), под атмосферой азота, при температуре окружающей среды обрабатывали N-

метилпиперазином ((0,039 мл, 0,367 ммоль) и затем уксусной кислотой (0,024 мл, 0,422 ммоль). Через 0,5 часа добавляли триацетоксиборгидрид натрия, и реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли EtOAc (25 мл) и воду (25 мл), устанавливали pH 11 с помощью концентрированного NH₄OH. Органический слой отделяли, и водный слой экстрагировали дважды EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические экстракты высушивали над сульфатом натрия, упаривали досуха и очищали на силикагеле (Элюент: DCM: 7н. NH₃ в MeOH 96:4), получая 177 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,18 (ушир.с, 3H) 2,30-2,46 (м, 8H) 3,51 (ушир.с, 2H) 4,07 (с, 2H) 6,92-7,00 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,28 (с, 1H) 7,28-7,35 (м, 1H) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,47-7,54 (м, 1H) 7,65 (ушир.с, 1H) 7,67 (ушир.с, 1H) 10,66 (ушир.с, 1H) 12,75 (ушир.с, 1H)

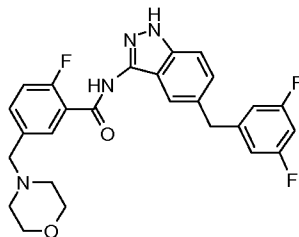
Аналогичным способом получали следующие соединения:

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-1-фтор-5-{[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]метил}бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=2-фтор-5-{[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]метил}-фенил] соед. 121



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,67 (м, 6H) 1,92 (м, 1H) 2,14 (м, 1H) 2,63 (м, 2H) 2,82 (м, 1H) 3,23-3,37 (м, 2H) 4,07 (с, 2H) 4,17 (д, J=14,26 Гц, 1H) 6,93-6,99 (м, 2H) 6,99-7,07 (м, 1H) 7,25-7,28 (м, 1H) 7,28-7,33 (м, 1H) 7,44 (д, J=8,65 Гц, 1H) 7,50 (ушир.с, 1H) 7,66 (ушир.с, 2H) 10,64 (ушир.с, 1H) 12,75 (ушир.с, 1H)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-(морфолин-4-илметил) бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=2-фтор-5-(морфолин-4-илметил)-фенил] соед. 122



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,40 (ушир.с, 4H) 3,52 (ушир.с, 2H) 3,60 (ушир.с, 4H) 4,07 (с, 2H) 6,94-6,99 (м, 2H) 6,99-7,07 (м, 1H) 7,27 (д, J=8,65 Гц, 1H) 7,33 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,53 (ушир.с, 1H) 7,67 (ушир.с, 2H) 10,67 (ушир.с, 1H) 12,75 (ушир.с, 1H).

Пример 10

Получение N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-4-фторизофталамной кислоты

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-формил-бензамид (88 мг, 0,135 ммоль) в трет-бутаноле (1,8 мл) при температуре окружающей среды обрабатывали по каплям сначала 2-метил-2-бутеном (0,079 мл, 1,082 ммоль) и затем хлоритом натрия (37 мг, 0,405 ммоль) и дигидрофосфатом натрия в воде (0,8 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи, затем добавляли EtOAc (30 мл) и промывали водой (25 мл). Водный слой экстрагировали дважды EtOAc (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, упаривали досуха, получая 106 мг целевого соединения, которое использовали на следующей стадии без потребности дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 3,98 (с, 2H) 6,33 (д, J=8,53 Гц, 1H) 6,78 (ушир.с, 1H) 6,90-7,07 (м, 3H) 7,20-7,35 (м, 15H) 7,43-7,54 (м, 1H) 7,65 (ушир.с, 1H) 8,13 (ушир.с, 1H) 8,29 (д, J=3,66 Гц, 1H) 11,01 (с, 1H) 13,12 (ушир.с, 1H)

Получение N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-((S)-2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил)-бензамида

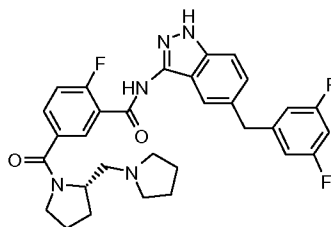
N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-4-фтор-

изофталамовую кислоту (93 мг, 0,139 ммоль) в DCM (1,4 мл) обрабатывали 1-гидроксибензотриазолом (25 мг, 0,181 ммоль), EDCI (35 мг, 0,181 ммоль) и (S)-(+)-1-(2-пирролидинилметил)пирролидином (0,03 мл, 0,1813 ммоль). Через 1 час реакционную смесь разбавляли DCM (25 мл) и промывали водным раствором NaHCO_3 (5 мл), водой (5 мл) и наконец соевым раствором. После высушивания над сульфатом натрия, выпаривания растворителя и очистки на силикагеле (элюент: DCM, 7н. NH_3 в MeOH 95:5), получали 92 мг целевого соединения с 85%-ым выходом за две стадии.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 3,97 (с, 2H) 4,26 (ушир.с, 1H) 6,33 (д, $J=8,41$ Гц, 1H) 6,86-7,09 (м, 4H) 7,15-7,35 (м, 15H) 7,38-7,46 (м, 1H) 7,63 (с, 1H) 7,68 (ушир.с, 1H) 7,82 (ушир.с, 1H) 10,96 (ушир.с, 1H)

Стадия i''

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-((S)-2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил)-бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=2-фтор-5-((S)-2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил)-фенил] соед. 123



N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1-тримил-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-((S)-2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил)-бензамид (90 мг, 0,112 ммоль) в DCM (1 мл) обрабатывали TFA (0,17 мл, 2,24 ммоль). После двух часов при температуре окружающей среды добавляли DCM (25 мл), и органическую фазу промывали водным раствором NaHCO_3 , водой и соевым раствором. Высушиванием над сульфатом натрия, упариванием и очисткой сырого продукта на силикагеле (элюент: DCM, MeOH, 7н. NH_3 в MeOH 9:1:0,1) получали 42 мг целевого соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 4,07 (с, 2H) 4,29 (ушир.с, 1H) 6,93-6,99 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,27 (дд, $J=8,53, 1,34$ Гц, 1H) 7,42 (ушир.с, 1H) 7,65-7,74 (м, 2H) 7,85

(ушир.с, 1H) 10,80 (ушир.с, 1H) 12,77 (ушир.с, 1H).

Пример 11

Стадия i'

Получение 4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил } -3-нитрометилбензоата

4-(метоксикарбонил)-2-нитробензойную кислоту (4,8 г, 21,3 ммоль) и тионилхлорид (15,5 мл) перемешивали в сухом THF (130 мл) при 70°C в течение 2 часов. Летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в сухом пиридине (100 мл) при 0°C. К охлажденной реакционной смеси добавляли раствор 5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-иламина (4,6 мг, 17,76 ммоль) в сухом пиридине (10 мл). Температуре позволяли достигнуть температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонках на силикагеле (DCM/EtOH/7н. NH₃ в MeOH = 95/5/0,5), получая 5,4 г (65%-ый выход) целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 3,97 (с, 3H) 4,08 (с, 2H) 6,89-7,00 (м, 2H) 6,99-7,07 (м, 1H) 7,29 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,45 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,76 (с, 1H) 8,01 (д, J=7,93 Гц, 1H) 8,40 (дд, J=7,93, 1,59 Гц, 1H) 8,58 (д, J=1,46 Гц, 1H) 11,22 (с, 1H) 12,81 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил } метилбензоат

ESI(+) MS: m/z 422 (MH⁺).

Получение 4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил } -3-нитробензойной кислоты

4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил } -3-нитрометилбензоат (5,4 г, 11,6 ммоль) растворяли в THF (78 мл) и воде (52 мл) и обрабатывали при температуре окружающей среды гидратом LiOH (730 мг) в течение 24 часов. THF выпаривали, и полученную водную фазу обрабатывали 5% водным раствором KHSO₄ (100 мл). Полученный осадок отфильтровывали и высушивали под

вакуумом при 60°C, получая целевое соединение без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,08 (с, 2H) 6,92-7,00 (м, 2H) 7,00-7,07 (м, 1H) 7,27 (дд, J=8,59, 1,40 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,65 Гц, 1H) 7,76 (с, 1H) 7,85 (д, J=7,68 Гц, 1H) 8,30 (дд, J=7,74, 1,28 Гц, 1H) 8,50 (д, J=1,22 Гц, 1H) 11,08 (с, 1H) 12,77 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

4-{ [5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил} бензойная кислота

ESI(+) MS: m/z 408 (MH⁺).

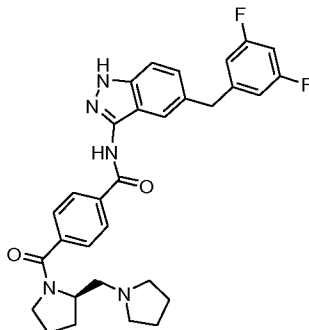
Получение N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазине-1-карбонил)-2-нитро-бензамида

4-{ [5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил}-3-нитробензойную кислоту (500 мг, 1,11 ммоль) в DMF (10 мл) обрабатывали 1-гидроксibenзотриазолом (195 мг, 1,44 ммоль), EDCI (276 мг, 1,44 ммоль) и 1-метилпиперазином (0,16 мл, 1,44 ммоль). Реакционную смесь оставляли при температуре окружающей среды на ночь. Летучие компоненты удаляли выпариванием, остаток добавляли по каплям к охлажденной льдом воде (25 мл) с перемешиванием. Получали твердое вещество желтого цвета, которое экстрагировали DCM (2 × 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и упаривали, получая 590 мг целевого соединения, которое использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,23 (с, 3H) 2,34 (м, 2H) 2,45 (м, 2H) 3,39 (м, 2H) 3,67 (м, 2H) 4,08 (с, 2H) 6,93-6,99 (м, 2H) 6,99-7,07 (м, 1H) 7,28 (дд, J=8,59, 1,40 Гц, 1H) 7,45 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,74 (с, 1H) 7,87-7,90 (м, 1H) 7,90-7,93 (м, 1H) 8,15 (д, J=0,85 Гц, 1H) 11,10 (с, 1H) 12,78 (с, 1H)

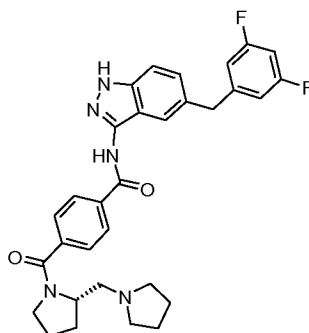
Аналогичным способом получали следующие соединения:

N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2R) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил} бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- { [(2R) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил} -фенил] соед. 124



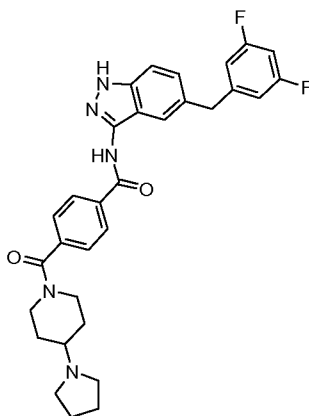
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,06 (с, 2H) 4,30 (ушир.с, 1H) 6,94-7,00 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,27 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,61 (д, 2H) 7,63 (с, 1H) 8,11 (д, J=8,29 Гц, 2H) 10,81 (с, 1H) 12,77 (с, 1H)

N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2S) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил} бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- { [(2S) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил} -фенил] соед. 125



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,06 (с, 2H) 4,30 (ушир.с, 1H) 6,94-7,00 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,27 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,44 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,59-7,65 (м, 3H) 8,11 (д, J=8,17 Гц, 2H) 10,81 (с, 1H) 12,77 (с, 1H)

N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [4- (пирролидин-1-ил) пиперидин-1-ил] карбонил} бензамид [(I_A) , R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- { [4- (пирролидин-1-ил) пиперидин-1-ил] карбонил} -фенил] **соед. 126**



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,41 (м, 2H) 1,70 (м, 4H) 1,94 (м, 2H) 2,33 (м, 1H) 2,53 (м, 4H) 3,06 (м, 2H) 3,52 (м, 1H) 4,06 (с, 2H) 4,30 (м, 1H) 6,94-7,00 (м, 2H) 7,00-7,05 (м, 1H) 7,27 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,42-7,46 (м, 1H) 7,54 (д, J=8,29 Гц, 2H) 7,62 (с, 1H) 8,12 (д, J=8,17 Гц, 2H) 10,81 (с, 1H) 12,77 (с, 1H).

Пример 12

Получение 1-трет-бутилового-4-метилового эфира 2-нитротерефталевой кислоты

Коммерчески доступный 4-метилвый эфир 2-нитротерефталевой кислоты (4,84 г, 21,49 ммоль) в DCM (54 мл) обрабатывали трет-бутанолом (4,05 мл, 42,99 ммоль), ди-трет-бутил бикарбонатом (12,19 г, 55,87 г) и DMAP (0,79 г, 6,45 ммоль). После 4 дней при температуре окружающей среды реакцию смесь разбавляли DCM (100 мл), промывали 1н. HCl (100 мл), водным раствором NaHCO₃ и наконец водой. После высушивания над сульфатом натрия и выпаривания летучих компонентов, целевое соединение получали в форме коричневатого масла с более чем количественным выходом (6,51 г). Сырой продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ESI(+) MS: m/z 282 (MH⁺).

Получение 1-трет-бутилового эфира 2-нитротерефталевой кислоты

1-трет-бутиловый-4-метиловый эфир 2-нитротерефталевой кислоты (21,49 ммоль) растворяли в THF (143 мл) и обрабатывали моногидратом гидроксида лития (1,35 г, 32,24 ммоль) в воде (97 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем частично упаривали, охлаждали на бане со смесью лед/вода и обрабатывали по каплям 1н. HCl (35 мл). Происходило осаждение твердого вещества. Смесь затем экстрагировали DCM (150 мл и 2 × 50 мл). Водную фазу далее обрабатывали 1н. HCl (10 мл) и экстрагировали DCM (2 × 50 мл). Объединенные органические слои затем промывали водой и наконец соевым раствором. После высушивания над сульфатом натрия и упаривания получали 5,34 г целевого соединения в форме красноватого твердого вещества при 93%-ом общем выходе.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,53 (с, 9H) 7,93 (д, J=7,92 Гц, 1H) 8,31 (дд, J=7,92, 1,58 Гц, 1H) 8,42 (д, J=1,34 Гц, 1H) 13,78 (с, 1H)

Получение трет-бутилового эфира 2-нитро-4-(пиперидин-1-карбонил)-бензойной кислоты

1-трет-бутиловый эфир 2-нитротерефталевой кислоты (500 мг, 1,88 ммоль) в DCM (18 мл) обрабатывали 1-гидроксибензотриазолом (0,39 г, 2,43 ммоль), EDCI (0,47 г, 2,43 ммоль) и пиперидином (0,24 мл, 2,43 ммоль). После 3 часов реакцию смесь разбавляли DCM (50 мл) и промывали водным раствором NaHCO₃ (30 мл), водой (30 мл) и наконец соевым раствором. После высушивания над сульфатом натрия и выпаривания растворителя целевое соединение получали в форме бесцветного масла в количественном выходе. Сырой продукт использовали в следующей реакции без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,45 (ушир.с, 6H) 1,51 (с, 9H) 3,19-3,27 (м, 2H) 3,59 (ушир.с, 2H) 7,76-7,81 (м, 1H) 7,85-7,89 (м, 1H) 8,01 (д, J=1,22 Гц, 1H)

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

4- [(2-метоксиэтил) (метил) карбамоил] -2-нитро-трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): смесь ротамеров 1,52 (с, 9H) 7,77-7,83 (м, 1H) 7,84-7,91 (м, 1H) 8,03 (д, J=0,61 Гц, 1H)

2-нитро-4-(пирролидин-1-илкарбонил) трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,52 (с, 9H) 1,78-1,94 (м, 4H) 3,37-3,43 (м, 2H) 3,49 (т, J=6,70 Гц, 2H) 7,84-7,90 (м, 1H) 7,91-7,96 (м, 1H) 8,12 (д, J=1,34 Гц, 1H)

4-(азетидин-1-илкарбонил) -2-нитро-трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,52 (с, 9H) 2,29 (дт, J=15,51, 7,79 Гц, 2H) 4,06-4,12 (м, 2H) 4,31-4,38 (м, 2H) 7,88 (д, J=7,92 Гц, 1H) 8,01 (дд, J=7,92, 1,58 Гц, 1H) 8,16 (д, J=1,34 Гц, 1H)

4-(морфолин-4-илкарбонил) -2-нитро-трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 337 (MH⁺).

Получение гидрохлорида 2-нитро-4-пиперидин-1-илметилбензойной кислоты

Трет-бутиловый эфир 2-нитро-4-(пиперидин-1-карбонил)-бензойной кислоты (1,87 ммоль) растворяли в сухом THF и добавляли по каплям к 3,7 мл раствора 1,0 М комплекса боран-тетрагидрофуран при температуре окружающей среды, под азотом, с перемешиванием. Реакционную смесь затем нагревали с обратным холодильником в течение шести часов, охлаждали до температуры окружающей среды и обрабатывали тщательно 2н. HCl (10 мл). После перемешивания в течение 15 минут, твердый K₂CO₃ добавляли частями (1,75 г). Смесь экстрагировали EtOAc (3 × 25 мл). Объединенные органические слои высушивали над сульфатом натрия и упаривали, получая масло, которое в результате анализа ВЭЖХ-MS давало 4:6 смесь третичного амина и соответствующего боранового комплекса. Смесь растворяли в DCM (1 мл) и обрабатывали 4н. HCl в диоксане (7 мл). После 4 дней при температуре окружающей среды образовывалось вещество грязно-белого цвета, которое отфильтровывали, промывали диоксаном (5 мл) и высушивали при 50 °С под вакуумом. 0,40 г целевого соединения были получены при 70%-ом общем выходе.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,37-1,80 (м, 5H) 2,90 (ушир.с, 4H) 4,42 (с, 2H) 7,92-7,99 (м, 2H) 8,24 (д, $J=0,85$ Гц, 1H) 9,99 (ушир.с, 1H)

гидрохлорид 4- { [(2-метоксиэтил) (метил) амино] метил } -2-нитробензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 269 (MH^+).

гидрохлорид 2-нитро-4- (пирролидин-1-илметил) бензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 251 (MH^+).

гидрохлорид 4- (морфолин-4-илметил) -2-нитробензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 2,39 (т, $J=4,51$ Гц, 4H) 3,59 (т, $J=4,63$ Гц, 4H) 3,62 (с, 2H) 7,72 (дд, $J=7,87, 1,28$ Гц, 1H) 7,82 (д, $J=7,80$ Гц, 1H) 7,87 (д, $J=0,98$ Гц, 1H)

гидрохлорид 4- (азетидин-1-илметил) -2-нитробензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 237 (MH^+).

Стадия i'

Получение N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2-нитро-4- (пиперидин-1-илметил) бензамида

Гидрохлорид 2-нитро-4-пиперидин-1-илметил-бензойной кислоты (440 мг, 1,46 ммоль) обрабатывали тионилхлоридом (5 мл) и нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Избыток реагента удаляли выпариванием с последующим выпариванием из толуола (2 × 5 мл). Затем твердое вещество высушивали под вакуумом. Хлорангидрид кислоты обрабатывали сухим пиридином (7 мл), охлаждали до 4°C и добавляли 5-(3,5-дифтор-бензил)-1 H-индазол-3-иламин (315 мг, 1,22 ммоль) в сухом пиридине (3 мл) под атмосферой азота с перемешиванием. После перемешивания в течение нескольких часов реакционную смесь оставляли при 0°C в течение ночи. Добавляли EtOAc (50 мл) и воду (50 мл), pH 9 устанавливали концентрированным NH_4OH . Органический слой отделяли, высушивали над сульфатом натрия, упаривали досуха и очищали на силикагеле (DCM: MeOH 95:5), получая 266 мг целевого соединения с 43%-ым выходом.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,54 (ушир.с, 6H) 2,39

(ушир.с, 4Н) 3,61 (с, 2Н) 4,07 (с, 2Н) 6,92-6,99 (м, 2Н) 6,99-7,06 (м, 1Н) 7,26-7,29 (м, 1Н) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1Н) 7,73 (с, 1Н) 7,79 (с, 2Н) 8,04 (с, 1Н) 11,01 (с, 1Н) 12,75 (с, 1Н)

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-4-{[(2-метоксиэтил)(метил)амино]метил}-2-нитробензамид

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,24 (с, 3Н) 2,60 (т, J=5,67 Гц, 2Н) 3,26 (с, 3Н) 3,50 (т, J=5,73 Гц, 2Н) 3,70 (с, 2Н) 4,07 (с, 2Н) 6,96 (д, J=6,70 Гц, 2Н) 6,99-7,07 (м, 1Н) 7,24-7,30 (м, 1Н) 7,44 (д, J=8,53 Гц, 1Н) 7,73 (с, 1Н) 7,80 (с, 2Н) 8,07 (с, 1Н) 11,02 (с, 1Н) 12,75 (с, 1Н)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-2-нитро-4-(пирролидин-1-илметил)бензамид

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,75 (ушир.с, 4Н) 2,46-2,56 (м, 4Н) 3,77 (ушир.с, 2Н) 4,07 (с, 2Н) 6,96 (д, J=6,58 Гц, 2Н) 6,99-7,06 (м, 1Н) 7,25-7,30 (м, 1Н) 7,44 (д, J=8,54 Гц, 1Н) 7,73 (с, 1Н) 7,80 (с, 2Н) 8,05 (с, 1Н) 11,02 (с, 1Н) 12,75 (с, 1Н)

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-4-(морфолин-4-илметил)-2-нитробензамид

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,40-2,46 (м, 4Н) 3,60-3,65 (м, 4Н) 3,66 (с, 2Н) 4,07 (с, 2Н) 6,90-6,99 (м, 2Н) 6,99-7,07 (м, 1Н) 7,24-7,29 (м, 1Н) 7,44 (д, J=8,54 Гц, 1Н) 7,73 (с, 1Н) 7,81 (с, 2Н) 8,07 (с, 1Н) 11,02 (с, 1Н) 12,75 (с, 1Н)

4-(азетидин-1-илметил)-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-2-нитробензамид

ESI(+) MS: m/z 478 (MH⁺).

Превращение 4

Получение 2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-4-пиперидин-1-илметилбензамида

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-2-нитро-4-пиперидин-1-илметилбензамид (255 мг, 0,505 ммоль) суспендировали в DCM (7 мл) и обрабатывали nBu₄NCl (95 мг, 0,343 ммоль). Na₂S₂O₄ (659 мг, 3,029 ммоль) в воде (3,4 мл)

добавляли по каплям с перемешиванием. Через 2 часа летучие компоненты удаляли выпариванием, твердое вещество отфильтровывали из водной фазы и высушивали под вакуумом. Твердое вещество обрабатывали 4н. HCl в диоксане (12 мл) и растворитель затем удаляли выпариванием. Твердое вещество растворяли в DCM (100 мл), промывали водным раствором K₂CO₃ и затем соевым раствором. После высушивания над сульфатом натрия и удаления растворителя получали 248 мг целевого соединения в более чем количественном выходе. Сырой продукт использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

ESI(+) MS: m/z 476 (MH⁺).

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-{[(2-метоксиэтил)(метил)амино]метил}-бензамид

ESI(+) MS: m/z 480 (MH⁺).

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(пирролидин-1-илметил)бензамид

ESI(+) MS: m/z 462 (MH⁺).

2-амино-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(морфолин-4-илметил)-бензамид

ESI(+) MS: m/z 478 (MH⁺).

2-амино-4-(азетидин-1-илметил)-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-бензамид

ESI(+) MS: m/z 448 (MH⁺).

Пример 13

Получение 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]трет-бутилбензоата

2-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил)трет-бутилбензоат (1,5 г, 5,15 ммоль) растворяли в сухом диоксане (25 мл) под атмосферой азота. Добавляли N-метилпиперидон (0,72 г, 6,18 ммоль, 1,2 экв.), затем трифторуксусную кислоту (1,03 мл, 13,39 ммоль, 2,6 экв.) и триацетоксиборгидрид натрия (1,72 г, 7,73 ммоль, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 26 часов. В это время добавляли дополнительные части N-метилпиперидона (0,5 мл, 0,75 экв.) и триацетоксиборгидрида

натрия (1,72 г, 7,73 ммоль, 1,5 экв.). Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , и реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. 10% гидроксид аммония добавляли до pH 10, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над Na_2SO_4 и упаривали при пониженном давлении. После очистки хроматографией на силикагеле ($\text{DCM}/\text{MeOH}/\text{NH}_3$ 7% в MeOH 90:8:2) 1,025 г целевого соединения были получены в форме твердого вещества грязно-белого цвета (51%-ый выход).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMCO-d_6): 1,36-1,47 (м, 2H) 1,50 (с, 9H) 1,88-1,98 (м, 2H) 2,09-2,16 (м, 2H) 2,18 (с, 3H) 2,21 (с, 3H) 2,38-2,44 (м, 4H) 2,59-2,68 (м, 2H) 3,20-3,26 (м, 4H) 3,37-3,50 (м, 1H) 6,01 (д, $J=1,95$ Гц, 1H) 6,18 (дд, $J=9,08$, 2,26 Гц, 1H) 7,56 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 7,68 (д, $J=7,56$ Гц, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

4- { [2- (трет-бутоксикарбонил) -5- (4-метилпиперазин-1-ил) фенил] амино} пиперидин-1-этилкарбоксилат

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMCO-d_6): 1,19 (т, $J=7,50$ Гц, 3H) 1,24-1,34 (м, 2H) 1,50 (с, 9H) 1,89-2,00 (м, 2H) 2,22 (с, 3H) 2,39-2,45 (м, 4H) 3,03-3,16 (м, 2H) 3,20-3,29 (м, 4H) 3,66-3,76 (м, 1H) 3,80-3,90 (м, 2H) 4,05 (кв., $J=7,07$ Гц, 2H) 6,07 (д, $J=2,07$ Гц, 1H) 6,20 (дд, $J=9,15$, 2,19 Гц, 1H) 7,57 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 7,70 (д, $J=7,93$ Гц, 1H)

Получение 4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоата

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] трет-бутилбензоат (1,02 г, 2,625 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (10 мл) под атмосферой азота, и раствор охлаждали до 0°C . Добавляли триэтиламин (0,548 мл, 3,938 ммоль, 1,5 экв.), затем трифторуксусный ангидрид (0,445 мл, 3,15 ммоль, 1,2 экв.), и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Затем ее разбавляли дихлорметаном и промывали дважды водой. Водную фазу подвергали обратной экстракции дихлорметаном. Объединенные органические слои высушивали над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении, получая 1,18 г сырого продукта (93%-ый выход), который использовали на

следующей стадии без дальнейшей очистки.

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 0,93-1,07 (м, 2Н) 1,45 (с, 9Н) 1,48-1,64 (м, 2Н) 1,85-2,05 (м, 2Н) 2,11 (с, 3Н) 2,23 (с, 3Н) 2,41-2,47 (м, 4Н) 2,66-2,87 (м, 2Н) 3,27-3,35 (м, 4Н) 4,10-4,26 (м, 1Н) 6,78 (д, $J=2,44$ Гц, 1Н) 7,05 (дд, $J=9,02$, 2,56 Гц, 1Н) 7,81 (д, $J=9,02$ Гц, 1Н)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

4- { [2- (трет-бутоксикарбонил) -5- (4-метилпиперазин-1-ил) фенил] (трифторацетил) амино } пиперидин-1-этилкарбоксилат

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 0,77-0,93 (м, 1Н) 1,13 (т, $J=7,07$ Гц, 3Н) 1,34-1,44 (м, 1Н) 1,46 (с, 9Н) 1,56-1,63 (м, 1Н) 2,01-2,10 (м, 1Н) 2,22 (с, 3Н) 2,40-2,44 (м, 4Н) 2,78-2,97 (м, 2Н) 3,27-3,36 (м, 4Н) 3,91-4,06 (м, 2Н) 3,94-4,01 (м, 2Н) 4,37-4,47 (м, 1Н) 6,78 (д, $J=2,44$ Гц, 1Н) 7,04 (дд, $J=9,02$, 2,56 Гц, 1Н) 7,81 (д, $J=9,02$ Гц, 1Н)

Получение дигидрохлорида 4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) (трифторацетил) амино] бензойной кислоты

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат (1,18 г, 2,435 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (3 мл) под атмосферой азота. Затем добавляли по каплям раствор 4 М HCl в диоксане (9,1 мл, 36,4 ммоль, 15 экв.), и смесь перемешивали в течение 1,5 часа. Образовывалось липкое твердое вещество. Добавляли еще 5 эквивалентов HCl , и смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Твердое вещество отфильтровывали, промывали DCM (10 мл) и простым диэтиловым эфиром (10 мл) и высушивали под вакуумом при 60°C в течение 2 часов. 1,06 г целевого соединения получали в форме бежевого порошка (87%-ый выход).

$\text{ESI}(+) \text{MS}$: m/z 429 (MH^+).

Аналогичным способом получали следующее соединение:

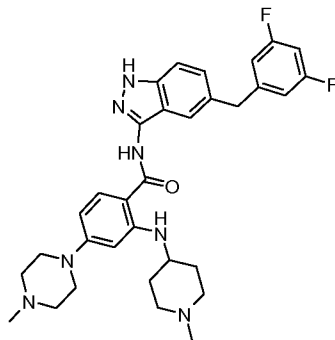
Гидрохлорид 2- { [1- (этоксикарбонил) пиперидин-4-ил] (трифторацетил) амино } -4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 0,83-0,98 (м, 1Н) 1,13 (т, $J=7,01$ Гц, 3Н) 1,34-1,47 (м, 1Н) 1,63 (д, $J=10,85$ Гц, 1Н) 2,04 (д, $J=13,66$ Гц, 1Н) 2,84 (с, 3Н) 2,88 (м, 2Н) 3,16 (м, 4Н)

3,52 (м, 2H) 3,94-4,02 (м, 2H) 4,05 (м, 4H) 4,34-4,48 (м, 1H)
 6,96 (д, J=2,32 Гц, 1H) 7,11 (дд, J=8,90, 2,56 Гц, 1H) 7,91 (д,
 J=8,90 Гц, 1H) 10,26 (ушир.с, 1H) 12,79 (ушир.с, 1H)

Стадия i'

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-фенил] соед. 13



Дигидрохлорид 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[(1-метилпиперидин-4-ил) (трифторацетил)амино]бензойной кислоты (251 мг, 0,501 ммоль, 1,3 экв.) суспендировали в сухом THF (4 мл) под атмосферой азота. Добавляли тионилхлорид (0,365 мл, 1,0 ммоль, 2,6 экв.), и смесь перемешивали при 70°C в течение 1,5 часов. Смесь затем упаривали досуха, забирали толуолом, снова упаривали досуха и затем оставляли на 2 часа при температуре окружающей среды под высоким вакуумом. Хлорангидрид кислоты затем суспендировали в сухом пиридине (2 мл) и охлаждали до 0°C. Раствор 5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-аминов (100 мг, 0,386 ммоль, 1 экв.) в сухом пиридине (1,2 мл) добавляли по каплям, и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов и затем оставляли при 4°C в течение ночи. Затем ее разбавляли водой и этилацетатом. Водную фазу подщелачивали до pH 10 30%-ым гидроксидом аммония и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои высушивали над Na₂SO₄ и упаривали досуха, получая 290 мг сырого трифторацетамида. Сырой продукт растворяли в метаноле (7 мл), добавляли триэтиламин (1,3 мл, 9,34 ммоль, 24 экв.), и раствор нагревали с обратным холодильником в течение 1,5 часов. Реакционную смесь упаривали досуха и очищали хроматографией на силикагеле (DCM/MeO H/NH₃ 7%

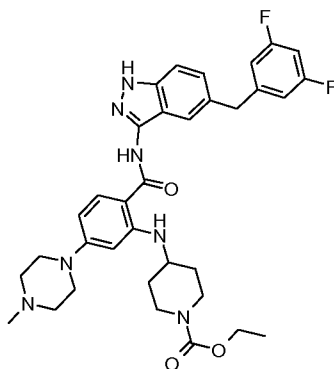
в MeOH 83:17:1). Продукт затем суспендировали в простом диэтиловом эфире (1 мл) в течение 30 минут при температуре окружающей среды, затем фильтровали и высушивали при 45°C под высоким вакуумом в течение 3 часов. 153 мг целевого соединения получали в форме светло-желтого порошка (69%-й выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,33-1,50 (м, 2H) 1,92 (дд, J=9,51, 4,02 Гц, 2H) 2,18 (ушир.с, 3H) 2,21 (ушир.с, 2H) 2,23 (с, 3H) 2,44 (т, J=4,60 Гц, 4H) 2,61 (ушир.с, 2H) 3,25 (т, J=4,90 Гц, 4H) 3,41-3,52 (м, 1H) 4,04 (с, 2H) 6,08 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,22 (дд, J=8,96, 2,13 Гц, 1H) 6,98 (м, 3H) 7,24 (дд, J=8,65, 1,46 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,78 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,26 (д, J=7,44 Гц, 1H) 10,06 (с, 1H) 12,62 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

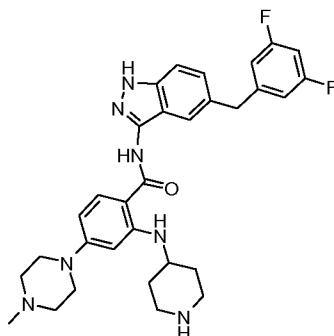
4-{ [2-{ [5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил} -5-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил] amino} пиперидин-1-этилкарбоксилат [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метилпиперазин-1-ил) -2-{ (1-(этоксикарбонил) пиперидин-4-ил] amino} -фенил] соед.

138



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,17 (т, J=7,07 Гц, 3H) 1,21-1,34 (м, 2H) 1,87-1,98 (м, 2H) 2,26 (ушир.с, 3H) 2,45-2,49 (м, 4H) 3,07-3,21 (м, 2H) 3,25-3,35 (м, 4H) 3,64-3,73 (м, 1H) 3,76 (ддд, J=13,57, 4,18, 3,96 Гц, 2H) 4,02 (кв., J=7,03 Гц, 2H) 4,04 (с, 2H) 6,15 (д, J=2,10 Гц, 1H) 6,25 (дд, J=9,11, 2,10 Гц, 1H) 6,92-7,05 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,57, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,57 Гц, 1H) 7,47 (с, 1H) 7,80 (д, J=9,11 Гц, 1H) 8,31 (д, J=7,93 Гц, 1H) 10,09 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(пиперидин-4-иламино) бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[(пиперидин-4-ил)амино]-фенил] **соед. 139**



4-{[2-{[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил}-5-(4-метилпиперазин-1-ил) фенил] амино} пиперидин-1-этилкарбоксилат (198 мг, 0,313 ммоль) растворяли в 62%-ом водном HBr (4 мл) в пробирке с навинчивающейся пробкой и перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Смесь затем разбавляли водой и 30%-ым гидроксидом аммония и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу высушивали над Na₂SO₄ и концентрировали досуха. После очистки хроматографией на силикагеле (DCM/MeOH/NH₃ 7% в MeOH, 80:10:10) получали 127 мг чистого продукта (72%-й выход). Продукт перемешивали с этилацетатом, фильтровали, промывали н-гексаном и высушивали при 45°C под высоким вакуумом в течение 3 часов, получая 88 мг целевого соединения в форме твердого вещества белого цвета.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,16-1,31 (м, J=12,50, 10,20, 10,20, 3,66 Гц, 2H) 1,89 (дкв., J=12,50, 3,40 Гц, 2H) 2,22 (с, 3H) 2,43 (т, J=4,76 Гц, 4H) 2,63 (ддд, J=12,59, 10,27, 2,62 Гц, 2H) 2,92 (дт, J=12,53, 3,92 Гц, 2H) 3,25 (т, J=4,63 Гц, 4H) 3,46-3,57 (м, 1H) 4,04 (с, 2H) 6,09 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,22 (дд, J=9,02, 2,07 Гц, 1H) 6,93-7,04 (м, 3H) 7,24 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,48 (ушир.с, 1H) 7,78 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,24 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,04 (с, 1H) 12,62 (с, 1H).

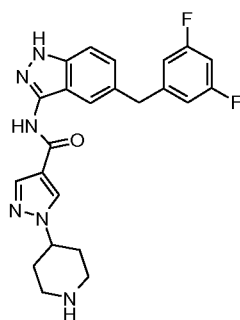
Пример 14**Получение 1-[1-(трет-бутоксикарбонил) пиперидин-4-ил]-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты**

Смесь 1Н-пиразол-4-этилкарбоксилата (700 мг, 5 ммоль) и 60% NaH (6 ммоль) перемешивали под азотом при 0°C в течение 1 часа в сухом DMF (15 мл). Добавляли 4-[(метилсульфонил)окси]пиперидин-1-трет-бутилкарбоксилат (1,53 г, 5,5 ммоль), растворенный в 4 мл сухого DMF, и полученный раствор нагревали при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали (×3) этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток растворяли в MeOH (20 мл) и воде (5 мл), и добавляли KOH (1,12 г, 20 ммоль). Полученный раствор перемешивали при температуре окружающей среды 24 часа, затем растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток забирали AcOEt и 5%-м раствором KHSO₄. Водную фазу экстрагировали EtOAc несколько раз. Собранные органические фазы высушивали Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха, получая 600 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,42 (с, 9H) 1,73-1,87 (м, 2H) 1,96-2,03 (м, 2H) 2,82-2,99 (м, 2H) 4,04 (д, J=12,93 Гц, 2H) 4,34-4,47 (м, 1H) 7,81 (с, 1H) 8,29 (с, 1H) 12,26 (ушир.с, 1H)

Стадия i'

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-1-(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол-4-карбоксамид гидрохлорида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=(пиперидин-4-ил)-1Н-пиразол] соед. 102



1-[1-(трет-бутоксикарбонил) пиперидин-4-ил]-1Н-пиразол-4-

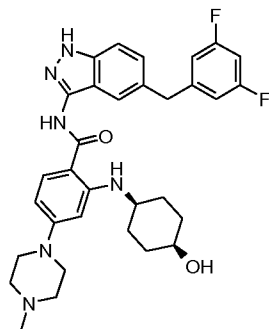
карбоновую кислоту (134 мг, 0,45 ммоль) и оксалилхлорид (0,6 ммоль) перемешивали в сухом DCM (5 мл) при температуре окружающей среды в течение ночи. Летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в сухом пиридине (5 мл) при 0°C. К охлажденной реакционной смеси добавляли раствор 5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-иламин (100 мг, 0,38 ммоль) в сухом пиридине (2 мл). Через 1 час реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонках на силикагеле (DCM/EtOH/NH₃ 5N в MeOH = 1000/50/1), получая 87 мг Вос-защищенного производного, которое растворяли в 2 мл диоксана и обрабатывали 0,4 мл 4M HCl в диоксане. Летучие компоненты выпаривали, получая 65 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,10-2,23 (м, 2H) 2,22-2,31 (м, 2H) 3,03-3,19 (м, 2H) 3,32-3,49 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 4,54-4,63 (м, 1H) 6,92-6,98 (м, 2H) 6,98-7,05 (м, 1H) 7,25 (дд, J=8,59, 1,65 Гц, 1H) 7,40-7,44 (м, 1H) 7,63 (д, J=0,61 Гц, 1H) 8,16 (с, 1H) 8,49 (с, 1H) 8,65-8,77 (м, 1H) 8,82-8,96 (м, 1H) 10,44 (с, 1H) 12,71 (ушир.с, 1H)

Пример 15

Стадия i'

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(цис-4-гидроксициклогексил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(цис-4-гидроксициклогексил)амино]-фенил] соед. 103



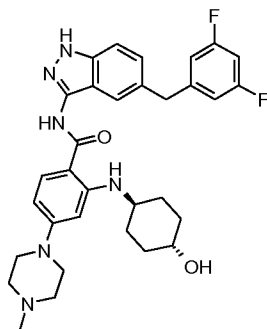
Гидрохлорид 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[(цис-4-[(фенилкарбонил)окси]циклогексил)(трифторацетил)амино]бензойной

кислоты (1,03 г, 1,94 ммоль) и оксалилхлорид (3,88 ммоль) перемешивали в сухом DCM (20 мл) и нескольких каплях сухого DMF при 0°C, температуре позволяли достигнуть температуры окружающей среды за 2 часа. Летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в сухом пиридине (25 мл) при 0°C. К охлажденной реакционной смеси добавляли раствор 5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-иламина (387 мг, 1,49 ммоль) в сухом пиридине (6 мл). Температуре позволяли достигнуть температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщ. раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонках на силикагеле (DCM/AcOEt/EtOH=100/10/15). Таким образом полученное производное растворяли в MeOH (200 мл) и воде (20 мл) и обрабатывали при 60°C гидратом LiOH (160 мг, 3,8 ммоль) в течение 4 часов. MeOH упаривали, и полученную водную фазу экстрагировали EtOAc. Собранные органические фазы высушивали над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонках на силикагеле (DCM/EtOH/NH₃ 5N в MeOH = 100/10/2), получая 233 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,41-1,70 (м, 8H) 2,24 (с, 3H) 2,45 (ушир.с, 4H) 3,22-3,29 (м, 4H) 3,58 (д, J=10,61 Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 4,43 (д, J=3,78 Гц, 1H) 6,09 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,22 (дд, J=8,96, 2,13 Гц, 1H) 6,94-7,04 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,65, 1,58 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,79 (д, J=9,14 Гц, 1H) 8,39 (д, J=7,68 Гц, 1H) 10,04 (с, 1H) 12,63 (с, 1H)

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующее соединение:

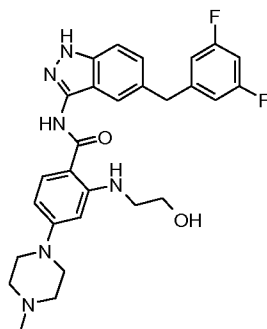
N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(транс-4-гидроксициклогексил)амино]-фенил] соед. 104



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,10-1,22 (м, 2H) 1,29-1,41 (м, 2H) 1,78-1,83 (м, 2H) 1,94-2,03 (м, 2H) 2,24 (с, 3H) 2,42-2,48 (м, 4H) 3,23-3,28 (м, 4H) 3,34-3,42 (м, 1H) 3,43-3,52 (м, 1H) 4,04 (с, 2H) 4,53 (д, J=4,14 Гц, 1H) 6,09 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,21 (дд, J=9,02, 2,19 Гц, 1H) 6,95-7,04 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,53, 1,58 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,53 Гц, 1H) 7,48 (с, 1H) 7,77 (д, J=9,14 Гц, 1H) 8,17 (д, J=7,80 Гц, 1H) 10,04 (с, 1H) 12,61 (с, 1H)

Пример 16

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[(2-гидроксиэтил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(2-гидроксиэтил)амино]-фенил] соед. 105



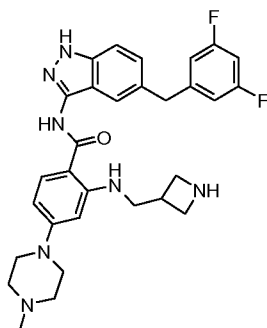
2-[(2-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}этил)амино]-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамид (126 мг, 0,2 ммоль) растворяли в сухом THF (3 мл), и добавляли при 0°C 1М TBAF в THF (0,24 мл). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды.

Реакционную смесь гасили водой и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические фазы высушивали над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали хроматографией на колонках на силикагеле ($\text{DCM}/\text{EtOH}/\text{NH}_3$ 5N в MeOH = 85/15/1), получая 83 мг целевого соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 2,34 (ушир.с, 3H) 2,51-2,65 (м, 4H) 3,20 (кв., $J=5,57$ Гц, 2H) 3,25-3,36 (м, 4H) 3,60 (кв., $J=5,53$ Гц, 2H) 4,05 (с, 2H) 4,74 (т, $J=5,18$ Гц, 1H) 6,09 (д, $J=2,07$ Гц, 1H) 6,25 (дд, $J=8,90, 2,19$ Гц, 1H) 6,94-6,99 (м, 2H) 6,99-7,04 (м, 1H) 7,23 (дд, $J=8,66, 1,58$ Гц, 1H) 7,41 (д, $J=8,65$ Гц, 1H) 7,51 (с, 1H) 7,79 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 8,22 (т, $J=5,18$ Гц, 1H) 10,06 (с, 1H) 12,62 (с, 1H)

Пример 17

Получение 2-[(азетидин-3-илметил)амино]-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(азетидин-3-илметил)амино]-фенил] соед. 106

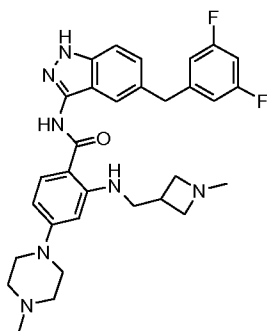


3-({[2-{{[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил}-5-(4-метилпиперазин-1-ил)фенил]амино}метил)азетидин-1-трет-бутилкарбоксилат (289 мг, 0,45 ммоль) растворяли в DCM (3 мл) и добавляли TFA (0,7 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли DCM и экстрагировали 10% водным раствором NH_3 . Органическую фазу упаривали. Очисткой хроматографией с обратной фазой на колонках получали 104 мг целевого соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 2,24 (с, 3H) 2,42-2,47 (м, 4H) 2,80-2,90 (м, 1H) 3,26-3,38 (м, 4H) 3,58 (т, $J=7,86$ Гц, 2H) 4,04 (с, 2H) 6,08 (д, $J=2,32$ Гц, 1H) 6,25 (дд, $J=8,96, 2,13$

Гц, 1H) 6,94-7,00 (м, 2H) 6,98-7,04 (м, 1H) 7,25 (дд, J=8,65, 1,58 Гц, 1H) 7,39-7,43 (м, 1H) 7,49 (д, J=0,61 Гц, 1H) 7,80 (д, J=8,90 Гц, 1H) 8,16 (т, J=5,06 Гц, 1H) 10,07 (ушир.с, 1H) 12,63 (ушир.с, 1H)

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-[[1-метилазетидин-3-ил)метил]амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(1-метилазетидин-3-илметил)амино]-фенил] соед. 107



К раствору 2-[(азетидин-3-илметил)амино]-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензамида (100 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли 37 вес.% формальдегида в воде (0,014 мл, 0,168 ммоль), ТЕА (0,4 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (45 мг, 0,21 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя дихлорметан/метанол/NH₃ 5н. в MeOH 100:10:1 в качестве элюента, получая 5 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 2,26 (с, 3H) 2,47 (ушир.с, 4H) 2,62 (с, 3H) 2,84-2,99 (м, 1H) 3,27-3,34 (м, 4H) 3,36-3,46 (м, 2H) 3,52-3,62 (м, 2H) 3,80-3,90 (м, 2H) 4,04 (с, 2H) 6,09 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,28 (дд, J=9,02, 2,07 Гц, 1H) 6,93-6,99 (м, 2H) 6,99-7,05 (м, 1H) 7,25 (дд, J=8,59, 1,52 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,65 Гц, 1H) 7,50 (с, 1H) 7,81 (д, J=9,14 Гц, 1H) 8,25 (т, J=5,49 Гц, 1H) 10,12 (с, 1H) 12,64 (с, 1H).

Пример 18**Получение 4-нитро-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензойной кислоты**

Этиловый эфир 4-нитро-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензойной кислоты (11,2 г, 38 ммоль) растворяли в 200 мл этанола при 60°C, затем добавляли 2н. NaOH (40 мл, 80 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 4 часов, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток забирали 200 мл воды и смеси подкисляли до кислого pH с помощью 2н. HCl (35 мл). Осажденное твердое вещество желтого цвета отфильтровывали, промывали большим количеством воды и высушивали в сушильном шкафу при 40°C, с получением целевого соединения (9,3 г).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 13,49 (ушир.с, 1H), 8,17 (ушир.д, 1H), 8,04 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,54 (д, J=2,2 Гц, 1H), 7,32 (дд, J₁=8,7 Гц, J₂=2,2 Гц, 1H), 3,90-3,78 (м, 3H), 3,54 (м, 2H), 1,98 (м, 2H), 1,46 (м, 2H).

Получение 4-нитро-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

К 30 мл трифторуксусного ангидрида добавляли 4-нитро-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензойную кислоту (9,1 г, 34,2 ммоль) небольшими частями при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 часа, затем упаривали досуха. Остаток (коричневое масло) обрабатывали 200 мл воды и энергично перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Полученное таким образом твердое вещество белого цвета отфильтровывали, промывали большим количеством воды и высушивали в сушильном шкафу при 40°C с получением целевого соединения (11,8 г).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 13,52 (ушир.с, 1H), 8,45 (дд, J₁=8,5 Гц, J₂=2,3 Гц, 1H), 8,32 (д, J=2,3 Гц, 1H), 8,26 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,84 (м, 2H), 3,45-3,2 (м, 2H), 1,98 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,49 (м, 1H), 1,14 (м, 1H).

Стадия i'**Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-нитро-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил(трифторацетил)амино]бензамида**

4-нитро-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойную кислоту (3,62 г, 10 ммоль) и оксалилхлорид (3,8 мл, 30 ммоль) перемешивали в сухом DCM (120 мл) и нескольких каплях сухого DMF при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в сухом пиридине (50 мл) при 0°C. К охлажденной реакционной смеси под атмосферой азота добавляли раствор 5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-иламин (2 г, 7,72 ммоль) в сухом пиридине (20 мл). Полученной смеси позволяли реагировать в течение ночи при температуре окружающей среды, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток забирали EtOAc и промывали насыщ. водным раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя AcOEt/гексан 7:3 в качестве элюента, получая 3,9 г целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,38-1,57 (м, 2H) 1,65-1,74 (м, 1H) 1,91-1,98 (м, 1H) 3,25-3,44 (м, 2H) 3,70-3,78 (м, 1H) 3,87 (дд, J=11,92, 4,09 Гц, 1H) 4,04 (с, 2H) 4,47-4,58 (м, 1H) 6,98 (д, J=1,34 Гц, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,31 (дд, J=8,68, 1,47 Гц, 1H) 7,45 (д, J=8,56 Гц, 1H) 7,54 (с, 1H) 8,20 (д, J=8,56 Гц, 1H) 8,36 (д, J=2,32 Гц, 1H) 8,51 (дд, J=8,56, 2,08 Гц, 1H) 11,28 (с, 1H) 12,85 (с, 1H)

Превращение 4**Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-амино-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил(трифторацетил)амино]бензамида**

Смесь N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-нитро-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил(трифторацетил)амино]бензамида (3,86 г, 6,4 ммоль), циклогексена (10 мл), диоксана и 10% Pd/C (70 мл) (0,42 г) перемешивали при 100°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, тщательно промывали THF и MeOH. После упаривания органической фазы, очистка сырого продукта хроматографией на силикагеле (DCM/EtOH

9/1) дала 2,75 г целевого соединения (82%-ый выход).

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,29 (кв.д, $J=12,28$, 4,63 Гц, 1H) 1,56 (кв.д, $J=12,19$, 4,51 Гц, 1H) 1,62 (ддд, $J=12,93$, 3,47, 2,01 Гц, 1H) 1,84 (ддд, $J=12,47$, 3,93, 2,01 Гц, 1H) 3,33 (м, 2H) 3,77 (дд, $J=11,58$, 4,39 Гц, 1H) 3,88 (дд, $J=11,65$, 4,33 Гц, 1H) 4,00 (с, 2H) 4,43 (тт, $J=11,93$, 3,86 Гц, 1H) 5,96 (с, 2H) 6,50 (д, $J=2,32$ Гц, 1H) 6,68 (дд, $J=8,47$, 2,26 Гц, 1H) 6,89-6,97 (м, 2H) 7,01 (тт, $J=9,43$, 2,33 Гц, 1H) 7,25 (дд, 1H) 7,39 (м, 2H) 7,68 (д, $J=8,54$ Гц, 1H) 10,33 (с, 1H) 12,64 (с, 1H)

Превращение 6

Получение 3- { [(4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил} -3- [тетрагидро-2H-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] фенил) амино] метил} азетидин-1-трет-бутилкарбоксилата

К раствору N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-амино-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] бензамида (240 мг, 0,42 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли 3-формилазетидин-1-карбоксилат (116 мг, 0,63 ммоль), трифторуксусную кислоту (0,32 мл) и тетраметиламмоний триацетоксиборгидрид (г на 165 мг, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи, затем разбавляли дихлорметаном, промывали насыщ. раствором NaHCO_3 и соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха.

ESI(+) MS: m/z 743 (MH^+).

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующее соединение:

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-ил) амино]-2-[тетрагидро-2H-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] бензамид

ESI(+) MS: m/z 671 (MH^+).

Получение 3- { [(4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил} -3- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) фенил] амино} метил) азетидин-1-трет-бутилкарбоксилата

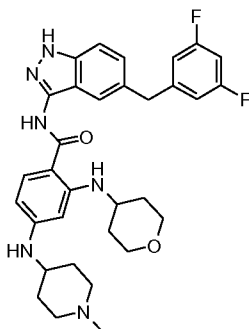
3- { [(4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил} -

3-[тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино]фенил) амино]метил} азетидин-1-карбоксилат (760 мг, 1,02 ммоль) растворяли в MeOH (12 мл) и TEA (4 мл) и перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Летучие компоненты выпаривали и остаток забирали DCM и промывали солевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха.

ESI(+)^{MS}: m/z 647 (MH⁺).

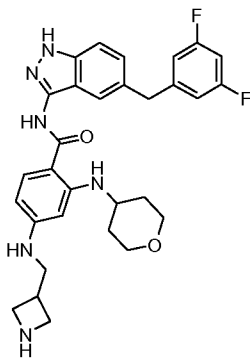
Путем, аналогичным описанному выше, получали следующее соединение:

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1Н-индазол-3-ил]-4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-2-[тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино]бензамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4-[(1-метилпиперидин-4-ил)амино]-2-[тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино]-фенил] соед. 108



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,28-1,50 (м, 4H) 1,80-1,99 (м, 4H) 2,06 (т, J=12,54 Гц, 2H) 2,19 (с, 3H) 2,75 (д, J=12,19 Гц, 2H) 3,40 (м, 1H) 3,45 (ддд, J=11,83, 10,12, 2,32 Гц, 2H) 3,83 (дт, J=11,68, 3,86 Гц, 2H) 4,03 (с, 2H) 5,87 (д, J=1,71 Гц, 1H) 5,90 (дд, J=8,78, 1,95 Гц, 1H) 5,93 (д, J=7,93 Гц, 1H) 5,95 (с, 1H) 6,98 (м, 3H) 7,24 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,39 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,47 (ушир.с, 1H) 7,69 (д, J=8,90 Гц, 1H) 8,30 (д, J=7,44 Гц, 1H) 9,88 (с, 1H) 12,57 (с, 1H)

Получение 4- [(азетидин-3-илметил) амино] -N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамида [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=4- [(азетидин-3-илметил) амино] -2- [тетрагидро-2H-пиран-4-иламино] фенил] **соед. 109**



3- ({ [4- { [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил } - 3- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) фенил] амино } метил) азетидин-1-трет-бутилкарбоксилат (738 мг, 1,1 ммоль) растворяли в DCM (12 мл) и добавляли TFA (3 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли DCM и экстрагировали 10% водным раствором NH₃. Водную фазу экстрагировали несколько раз DCM. Собранные органические фазы промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Очисткой хроматографией на колонках на силикагеле, используя дихлорметан/метанол/NH₃ 5н. в MeOH 70:30:1 в качестве элюента, получали 150 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,30-1,42 (м, 2H) 1,87-2,00 (м, 2H) 2,77-2,88 (м, 1H) 3,24-3,33 (м, 4H) 3,42-3,53 (м, 2H) 3,53-3,60 (м, 3H) 3,78-3,88 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 5,86 (с, 1H) 5,90 (д, J=8,66 Гц, 1H) 6,07-6,13 (м, 1H) 6,95-7,04 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,60, 1,52 Гц, 1H) 7,40 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,48 (с, 1H) 7,70 (д, J=8,78 Гц, 1H) 8,35 (д, J=7,19 Гц, 1H) 9,90 (с, 1H) 12,59 (ушир.с, 1H).

Пример 19**Стадия i'****Получение 2,6-дихлор-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]пиридин-3-карбоксамида**

2,6-дихлорпиридин-3-карбоновую кислоту (480 мг, 2,5 ммоль) и тионилхлорид (0,28 мл, 3,75 ммоль) нагревали в сухом толуоле (120 мл) и нескольких каплях сухого DMF при 90°C в течение 2 часов. Летучие компоненты выпаривали, и остаток растворяли в сухом пиридине (15 мл) при 0°C под атмосферой азота. К охлажденной реакционной смеси добавляли раствор 5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-иламин (518 мг, 2 ммоль) в сухом пиридине (7 мл). Полученной смеси давали реагировать в течение ночи при температуре окружающей среды, затем растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток забирали EtOAc и промывали насыщ. водным раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя DCM/EtOH 100:4 в качестве элюента, получая 300 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,09 (с, 2H) 6,93-7,01 (м, 2H) 7,04 (тт, J=9,39, 2,32 Гц, 1H) 7,29 (дд, J=8,54, 1,34 Гц, 1H) 7,45 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,70 (с, 1H) 7,75 (д, J=8,05 Гц, 1H) 8,24 (д, J=7,93 Гц, 1H) 11,04 (с, 1H) 12,80 (с, 1H)

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующее соединение:

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-3,5-дифторпиридин-2-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 4,07 (с, 2H) 6,93-6,99 (м, 2H) 6,99-7,06 (м, 1H) 7,28 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,45 (д, J=8,41 Гц, 1H) 7,68 (с, 1H) 8,12-8,23 (м, 1H) 8,68 (с, 1H) 10,78 (с, 1H) 12,81 (с, 1H)

Получение 6-хлор-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пиридин-3-карбоксамида

Раствор 2,6-дихлор-N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]пиридин-3-карбоксамида (80 мг, 0,18 ммоль) в диоксане (1 мл) нагревали при 100°C в течение 24 часов в присутствии DIPEA (0,1

мл, 0,55 ммоль) и тетрагидро-2Н-пиран-4-амина (28 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя DCM/EtOH 95:5 в качестве элюента, получая 57 мг целевого соединения.

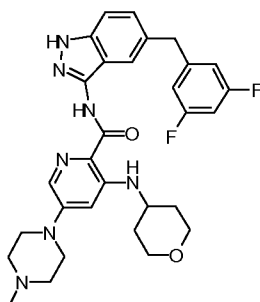
¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,37-1,52 (м, 2H) 1,94 (дд, J=13,05, 2,80 Гц, 2H) 3,47 (тд, J=1 1,16, 2,19 Гц, 2H) 3,80-3,87 (м, 2H) 4,06 (с, 2H) 4,07-4,15 (м, 1H) 6,73 (д, J=8,05 Гц, 1H) 6,93-7,07 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,44 (дд, J=8,54, 0,49 Гц, 1H) 7,55 (с, 1H) 8,29 (д, J=8,17 Гц, 1H) 8,60 (д, J=7,32 Гц, 1H) 10,74 (с, 1H) 12,79 (с, 1H)

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующее соединение:

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин-2-карбоксамид

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,34-1,52 (м, 2H) 1,95 (д, J=10,36 Гц, 2H) 3,45-3,54 (м, 2H) 3,68-3,77 (м, 1H) 3,82-3,89 (м, 2H) 4,07 (с, 2H) 6,97-7,05 (м, 3H) 7,28 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,37 (дд, J=12,44, 2,32 Гц, 1H) 7,43 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,65 (с, 1H) 7,88 (д, J=2,32 Гц, 1H) 8,55 (д, J=6,95 Гц, 1H) 10,46 (с, 1H) 12,76 (с, 1H)

Получение N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин-2-карбоксамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=5-(4-метилпиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин]
соед. 113



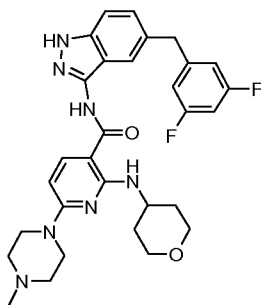
Раствор N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-5-фтор-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин-2-карбоксамид (925 мг,

1,92 ммоль) и N-метилпиперазина (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 48 часов. Реакционную смесь затем разбавляли EtOAc и промывали насыщ. раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя DCM/EtOH/NH₃ 5н. в MeOH 100:5:0,5 в качестве элюента, получая 600 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,34-1,47 (м, 2H) 1,92-2,00 (м, 2H) 2,25 (с, 3H) 2,44-2,49 (м, 4H) 3,34-3,40 (м, 4H) 3,48-3,56 (м, 2H) 3,72-3,81 (м, 1H) 3,82-3,88 (м, 2H) 4,07 (с, 2H) 6,54 (д, J=2,20 Гц, 1H) 6,95-7,07 (м, 3H) 7,26 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,54 Гц, 1H) 7,72 (с, 1H) 7,73 (д, J=2,32 Гц, 1H) 8,32 (д, J=8,05 Гц, 1H) 10,19 (с, 1H) 12,66 (с, 1H)

Аналогичным способом получали следующее соединение:

N- [5- (3,5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин-3-карбоксамид [(I_A), R₁=R₂=R₃=H, R=3,5-дифторфенил, Ar=6- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин] соед. 114



¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,35-1,47 (м, 2H) 1,90-2,00 (м, 2H) 2,22 (с, 3H) 2,36-2,40 (м, 4H) 3,41-3,51 (м, 2H) 3,57-3,63 (м, 4H) 3,78-3,88 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 4,06-4,11 (м, 1H) 6,10 (д, J=8,90 Гц, 1H) 6,96-7,05 (м, 3H) 7,25 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,66 Гц, 1H) 7,50 (с, 1H) 8,10 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,73 (д, J=6,95 Гц, 1H) 10,06 (с, 1H) 12,63 (с, 1H).

Пример 20**Стадия v****Получение 4-[4-{[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил}-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) фенил] пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилата**

К раствору N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-пиперазин-1-ил-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамида (71,7 мг, 0,131 ммоль) в безводном дихлорметане (3,0 мл) и триэтиламине (0,052 мл, 38,1 мг, 0,377 ммоль) добавляли ди-трет-бутил-бикарбонат (34,5 мг, 0,157 ммоль), и раствор перемешивали при температуре окружающей среды в течение 40 минут. Смесь упаривали досуха и очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол 9:1, получая 60 мг целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,28-1,41 (м, 2H) 1,44 (с, 9H) 1,90-1,99 (м, 2H) 3,24-3,30 (м, 4H) 3,46 (д, J=4,88 Гц, 4H) 3,48-3,54 (м, 2H) 3,64-3,74 (м, 1H) 3,79-3,86 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,16 (д, J=2,19 Гц, 1H) 6,25 (дд, J=8,90, 2,19 Гц, 1H) 6,95-7,04 (м, 3H) 7,26 (дд, J=8,66, 1,46 Гц, 1H) 7,41 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,82 (д, J=9,15 Гц, 1H) 8,29 (д, J=7,44 Гц, 1H) 10,10 (с, 1H) 12,64 (с, 1H)

Получение 5-(3,5-дифторбензил)-3-([4-(пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) фенил] карбонил) амино)-1H-индазол-1-этилкарбоксилата

К раствору 4-[4-{[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил}-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) фенил] пиперазин-1-трет-бутилкарбоксилата (0,013 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (1,0 мл), поддерживаемому при -50°C под атмосферой аргона, добавляли раствор 1M LiHMDS в безводном тетрагидрофуране (0,015 мл). После перемешивания при этой температуре в течение 5 минут добавляли этилхлоркарбонат (0,002 мл, 1,63 мг, 0,015 ммоль). После 30 минут при -50°C реакцию завершали. После разбавления дихлорметаном, раствор промывали соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт растворяли в дихлорметане (1 мл), добавляли трифторуксусную кислоту (0,1 мл), и смесь

перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. После разбавления дихлорметаном, раствор промывали гидрокарбонатом натрия, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью дихлорметан/метанол 9:1 и 0,5% 33%-го водного раствора NH_4OH с получением целевого соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,30-1,38 (м, 2H) 1,40 (т, $J=7,13$ Гц, 3H) 1,90-1,99 (м, 2H) 2,79-2,86 (м, 4H) 3,18-3,23 (м, 4H) 3,47-3,54 (м, 2H) 3,63-3,76 (м, 1H) 3,79-3,86 (м, 2H) 4,11 (с, 2H) 4,48 (кв., $J=7,15$ Гц, 2H) 6,11 (д, $J=2,07$ Гц, 1H) 6,24 (дд, $J=9,15, 2,19$ Гц, 1H) 6,97-7,07 (м, 3H) 7,55 (дд, $J=8,66, 1,59$ Гц, 1H) 7,67 (д, $J=0,73$ Гц, 1H) 7,80 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 8,07 (д, $J=8,66$ Гц, 1H) 8,24 (д, $J=7,56$ Гц, 1H) 10,65 (ушир.с, 1H).

Получение 4-[4-{[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил] карбамоил}-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) фенил] пиперазин-1-(ацетилокси) этилкарбоксилата

К раствору N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-пиперазин-1-ил-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамида в хлороформе (5,0 мл), охлажденному до 0°C под азотом, добавляли 1,8-бис(диметиламино)нафталин (21,4 мг, 0,1 ммоль) и (1-хлорэтил)хлорформиат (0,011 мл, 14,3 мг, 0,1 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при температуре окружающей среды смесь разбавляли дихлорметаном (30 мл), промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 мл), соевым раствором (3 × 5 мл), высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт растворяли в ледяной уксусной кислоте (2,0 мл), добавляли ацетат ртути (II) (31,9 мг, 0,1 ммоль), и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часов. После удаления растворителя сырой продукт забирали дихлорметаном, промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия (3 × 3 мл), соевым раствором (3 × 5 мл), высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая 50 мг желтоватой пены, которую очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом и 0,5% 33%-го водного

раствора NH_4OH , получая 35 мг целевого соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,29-1,42 (м, 2H) 1,46 (д, $J=5,49$ Гц, 3H) 1,90-1,98 (м, 2H) 2,03-2,06 (м, 3H) 3,30-3,50 (м, 8H) 3,45-3,52 (м, 2H) 3,64-3,74 (м, 1H) 3,79-3,86 (м, 2H) 4,05 (с, 2H) 6,16 (д, $J=2,07$ Гц, 1H) 6,25 (дд, $J=9,02, 2,07$ Гц, 1H) 6,67-6,73 (м, 1H) 6,94-7,05 (м, 3H) 7,26 (дд, $J=8,66, 1,59$ Гц, 1H) 7,41 (д, $J=8,66$ Гц, 1H) 7,49 (с, 1H) 7,82 (д, $J=9,02$ Гц, 1H) 8,30 (д, $J=7,68$ Гц, 1H) 10,11 (с, 1H) 12,64 (с, 1H)

Получение 5-(3,5-дифторбензил)-3-([4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)фенил]карбонил)амино)-1H-индазол-1-этилкарбоксилата [(XXVII), $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{R}_3=\text{H}$, $\text{R}=\text{3,5-дифторфенил}$, $\text{Ar}=\text{4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)фенил}$, $\text{PG}=\text{этоксикарбонил}$] соед. 140

К раствору N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамида (200 мг, 0,356 ммоль) в безводном тетрагидрофуране (9 мл), поддерживаемому при -50°C , под атмосферой азота добавляли раствор 1M LiHMDS в безводном тетрагидрофуране (0,374 мл). После перемешивания при этой температуре в течение 5 минут добавляли этил хлорформиат (0,036 мл, 0,374 ммоль). После 1 часа при -50°C реакцию завершали. Реакционную смесь разбавляли смесью вода/ EtOAc , промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой продукт очищали флэш-хроматографией на силикагеле с элюированием смесью DCM/этанол 100:5, получая 140 мг (62%-й выход) целевого соединения.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,39 (т, $J=7,07$ Гц, 3H) 2,25 (ушир.с, 3H) 2,46 (ушир.с, 4H) 3,50 (ддд, $J=11,83, 10,06, 2,26$ Гц, 1H) 3,66-3,75 (м, 1H) 3,81 (дт, $J=11,61, 3,76$ Гц, 2H) 4,10 (с, 2H) 4,47 (кв., $J=7,15$ Гц, 2H) 6,13 (д, $J=1,95$ Гц, 1H) 6,25 (дд, $J=9,08, 2,13$ Гц, 1H) 7,54 (дд, $J=8,66, 1,59$ Гц, 1H) 7,66 (дд, $J=1,46, 0,73$ Гц, 1H) 7,80 (д, $J=9,15$ Гц, 1H) 8,07 (д, $J=8,66$ Гц, 1H) 8,24 (д, $J=7,68$ Гц, 1H) 10,65 (с, 1H)

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

2-метоксиэтил 5-(3,5-дифторбензил)-3-([4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-фенил(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)] карбонил)амино)-1Н-индазол-1-карбоксилат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,30-1,43 (м, 2Н) 1,90-2,00 (м, 2Н) 2,26 (ушир.с, 3Н) 2,47 (ушир.с, 4Н) 3,27-3,33 (м, 7Н) 3,46-3,55 (м, 2Н) 3,67-3,74 (м, 3Н) 3,79-3,85 (м, 2Н) 4,11 (с, 2Н) 4,54-4,59 (м, 2Н) 6,14 (д, J=1,71 Гц, 1Н) 6,26 (дд, J=9,02, 2,19 Гц, 1Н) 6,97-7,09 (м, 3Н) 7,56 (дд, J=8,72, 1,52 Гц, 1Н) 7,67 (д, J=0,85 Гц, 1Н) 7,81 (д, J=9,15 Гц, 1Н) 8,07 (д, J=8,54 Гц, 1Н) 8,25 (д, J=7,56 Гц, 1Н) 10,68 (с, 1Н)

5-(3,5-дифторбензил)-3-([4-[4-(этоксикарбонил)пиперазин-1-ил]-2-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)фенил] карбонил)амино]-1Н-индазол-1-этилкарбоксилат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,22 (т, J=7,07 Гц, 3Н) 1,30-1,38 (м, 2Н) 1,40 (т, J=7,07 Гц, 3Н) 1,90-2,00 (м, 2Н) 3,48-3,54 (м, 2Н) 3,71 (д, 1Н) 3,78-3,86 (м, 2Н) 4,05-4,10 (м, 2Н) 4,11 (с, 2Н) 4,48 (кв., J=7,03 Гц, 2Н) 6,15 (д, J=2,07 Гц, 1Н) 6,26 (дд, J=9,15, 2,19 Гц, 1Н) 6,95-7,07 (м, 2Н) 7,55 (дд, J=8,66, 1,59 Гц, 1Н) 7,67 (д, J=0,85 Гц, 1Н) 7,83 (д, J=9,15 Гц, 1Н) 8,08 (д, J=8,78 Гц, 1Н) 8,25 (д, J=7,80 Гц, 1Н) 10,68 (с, 1Н)

Пример 21

Получение трет-бутилового эфира 4-фтор-2-нитро-бензойной кислоты

Раствор 4-фтор-2-нитробензойной кислоты (10 г, 54 ммоль), (Вос)₂O (2 экв., 23,6 г, 108 ммоль) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (0,3 экв., 1,98 г, 16,2 ммоль) в трет-бутаноле (100 мл) и дихлорметане (100 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 20 часов. Реакционную смесь затем разбавляли этилацетатом (500 мл), промывали 1н. HCl (500 мл), водой (500 мл), соевым раствором (500 мл), высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Целевое соединение получали в форме светло-желтого масла (количественное), и его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 8,04 (дд, J=8,47, 2,50

Гц, 1H) 7,95 (дд, J=8,66, 5,37 Гц, 1H) 7,71 (ддд, J=8,66, 8,17, 2,56 Гц, 1H) 1,51 (с, 9H).

Получение трет-бутилового эфира 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензойной кислоты

Раствор трет-бутилового эфира 4-фтор-2-нитро-бензойной кислоты (13 г, 54 ммоль) и N-метилпиперазина (17 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 6 часов. Реакционную смесь затем разбавляли водой (800 мл) и поддерживали при перемешивании магнитной мешалкой в течение 20 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали, тщательно промывали водой и высушивали под вакуумом при 40°C. Целевое соединение получали в форме твердого вещества желтого цвета (16,4 г, 94%-ый выход), и его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,69 (д, J=8,90 Гц, 1H) 7,29 (д, J=2,56 Гц, 1H), 7,15 (дд, J₁=8,90 Гц, J₂=2,56 Гц, 1H), 3,37 (м, 4H), 2,44 (м, 4H), 1,46 (с, 9H).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

трет-бутиловый эфир 4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-2-нитро-бензойной кислоты

¹H-ЯМ (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,67 (д, J=8,9 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,89 (дд, J₁=8,9 Гц, J₂=2,6 Гц, 1H), 3,54 (м, 2H), 3,02 (с, 3H), 2,40 (м, 2H), 2,19 (с, 6H), 1,46 (с, 9H).

трет-бутиловый эфир 4-(4-диметиламино-пиперидин-1-ил)-2-нитро-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,67 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,26 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,13 (дд, J₁=9,0 Гц, J₂=2,6 Гц, 1H), 3,96 (м, 2H), 2,93 (м, 2H), 2,36 (м, 1H), 2,20 (с, 6H), 1,82 (м, 2H), 1,46 (с, 9H), 1,40 (м, 2H).

трет-бутиловый эфира 4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-нитро-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,67 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,02 (д, J=2,6 Гц, 1H), 6,90 (дд, J₁=9,0 Гц, J₂=2,6 Гц, 1H), 3,46 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,22 (м, 2H), 2,14 (с, 6H), 1,65 (м, 2H), 1,45 (с, 9H).

4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-нитро-трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,44 (с, 9H) 1,85 (м, 2H) 2,25 (с, 3H) 2,43 (м, 2H) 2,60 (м, 2H) 3,51 (т, 2H) 3,60 (т, 2H) 6,91 (дд, J₁=9,02 Гц, J₂=2,66 Гц, 1H) 7,02 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,64 (д, J=8,90 Гц, 1H)

2-нитро-4-(пиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,46 (м, 9H) 2,81 (м, 4H) 3,33 (м, 4H) 7,12 (дд, J₁=8,90 Гц, J₂=2,56 Гц, 1H) 7,25 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,65 (д, J=8,90 Гц, 1H)

2-нитро-4-[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 376 (MH⁺).

Получение трет-бутилового эфира 2-амино-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты

Смесь трет-бутилового эфира 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензойной кислоты (13,3 г, 41,5 ммоль), циклогексена (45 мл), этанола (300 мл) и 10% Pd/C (0,4 г) перемешивали при 80 °С в течение 7 часов. Добавляли дополнительное количество 10%-го Pd/C (0,9 г) и смесь перемешивали при 80 °С в течение дополнительных 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, тщательно промывали этанолом, и фильтрат упаривали досуха, получая целевое соединение в форме твердого вещества светло-желтого цвета (11,5 г, 95%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,47 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,40 (ушир.с, 2H), 6,18 (дд, J₁=9,0 Гц, J₂=2,4 Гц, 1H), 6,11 (д, J=2,4 Гц, 1H), 3,16 (м, 4H), 2,41 (м, 4H), 2,21 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

Трет-бутиловый эфир 2-амино-4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-бензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 294 (MH⁺).

Трет-бутиловый эфир 2-амино-4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,45 (д, J=9,0 Гц, 1H), 6,36 (ушир.с, 2H), 5,99 (дд, J₁=9,0 Гц, J₂=2,6 Гц, 1H), 5,86 (д, J=2,6 Гц, 1H), 3,31 (м, 2H), 2,87 (с, 3H), 2,22 (м,

2H), 2,15 (с, 6H), 1,62 (м, 2H), 1,48 (с, 9H).

2-амино-4-[4-(трифторацетил)пиперазин-1-ил] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,51 (с, 9H) 3,28-3,35 (м, 4H) 3,66-3,74 (м, 4H) 6,15 (д, J=2,44 Гц, 1H) 6,21 (дд, J=9,14, 2,44 Гц, 1H) 6,47 (ушир.с, 2H) 7,50-7,53 (м, 1H)

2-амино-4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,31-1,45 (м, 2H) 1,49-1,52 (м, 9H) 1,75-1,81 (м, 2H) 2,17 (с, 6H) 2,20-2,30 (м, 1H) 2,69-2,79 (м, 2H) 3,71-3,80 (м, 2H) 6,12 (д, J=2,44 Гц, 1H) 6,18 (дд, J=9,14, 2,44 Гц, 1H) 6,39 (с, 2H) 7,46 (д, J=9,02 Гц, 1H)

2-амино-4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 306 (MH⁺).

2-амино-4-[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил] трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 346 (MH⁺).

2-амино-4-(морфолин-4-ил) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 279 (MH⁺).

Получение трет-бутилового эфира 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензойной кислоты

К раствору трет-бутилового эфира 2-амино-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты (11,5 г, 39,5 ммоль) в дихлорметане (340 мл) добавляли тетрагидро-пиран-4-он (4,5 мл, 49,3 ммоль), трифторуксусную кислоту (8,2 мл) и тетраметиламмоний триацетоксиборгидрид (15,57 г, 59,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов, затем промывали 0,5н. соляной кислотой, 0,5н. NaOH и насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая целевое соединение в форме твердого вещества светло-желтого цвета (13,3 г, 90%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,72 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,58 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,20 (дд, J₁=9,1 Гц, J₂=2,2 Гц, 1H), 6,08 (д, J=2,2 Гц, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,70 (м, 1H), 3,50 (м,

2H), 3,27 (м, 4H), 2,47 (м, 4H), 2,26 (ушир.т, 3H), 1,96 (м, 2H), 1,51 (с, 9H), 1,39 (м, 2H).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

Трет-бутиловый эфир 4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 378 (MH⁺).

Трет-бутиловый эфир 4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,70 (ушир.д, J=7,4 Гц, 1H), 7,54 (д, J=9,0 Гц, 1H), 5,99 (дд, J₁=9,0 Гц, J₂=2,3 Гц, 1H), 5,79 (д, J=2,3 Гц, 1H), 3,86 (м, 2H), 3,62 (м, 1H), 3,47 (м, 2H), 3,36 (м, 2H), 2,93 (с, 3H), 2,28 (м, 2H), 2,18 (ушир.с, 6H), 1,97 (м, 2H), 1,64 (м, 2H), 1,49 (с, 9H), 1,39 (м, 2H).

2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)-4-[4-(трифторацетил)пиперазин-1-ил] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,33-1,45 (м, 2H) 1,51 (с, 9H) 1,92-2,00 (м, 2H) 3,36-3,42 (м, 4H) 3,50 (тд, J=11,18, 2,13 Гц, 2H) 3,70 (д, J=3,05 Гц, 5H) 3,82-3,89 (м, 2H) 6,10 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,21 (дд, J=9,08, 2,26 Гц, 1H) 7,61 (д, J=9,02 Гц, 1H) 7,73 (д, J=7,68 Гц, 1H)

4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 404 (MH⁺).

4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 390 (MH⁺).

4-[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 430 (MH⁺).

2-(циклогексиламино)-4-(4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 374 (MH⁺).

2-[(1,3-диметоксипропан-2-ил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 394 (MH⁺).

2- (бензиламино) -4- (4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат
ESI(+) MS: m/z 382 (MH⁺).

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- { [цис-4- (трифторметил) циклогексил] амино } трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,40-1,50 (м, 2H) 1,51 (с, 9H) 1,57-1,69 (м, 2H) 1,70-1,78 (м, 2H) 1,87 (д, J=14,27 Гц, 2H) 2,24 (с, 3H) 2,32-2,39 (м, 1H) 2,40-2,48 (м, 4H) 3,27 (ушир.с, 4H) 3,83-3,94 (м, 1H) 6,05 (д, J=1,95 Гц, 1H) 6,20 (дд, J=9,21, 2,26 Гц, 1H) 7,57 (д, J=9,02 Гц, 1H) 8,04 (д, J=8,05 Гц, 1H)

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- { [транс-4- (трифторметил) циклогексил] амино } трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,18-1,31 (м, 2H) 1,44-1,57 (м, 2H) 1,50 (с, 9H) 1,87-1,94 (м, 2H) 2,07-2,13 (м, 2H) 2,25 (с, 3H) 2,28-2,38 (м, 1H) 2,44 (ушир.с, 4H) 3,26 (ушир.с, 4H) 3,40-3,53 (м, 1H) 6,07 (д, J=2,07 Гц, 1H) 6,18 (дд, J=9,08, 2,26 Гц, 1H) 7,54-7,58 (м, 1H) 7,62 (д, J=7,93 Гц, 1H)

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- ({цис-4- [(фенилкарбонил) окси] циклогексил } амино) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 494 (MH⁺).

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- ({транс-4- [(фенилкарбонил) окси] циклогексил } амино) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 494 (MH⁺).

2- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 291 (MH⁺).

2- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] -4- (морфолин-4-ил) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 376 (MH⁺).

Получение трет-бутилового эфира 4-(4-метил-пиперазин-1-ил) -2- [(тетрагидро-пиран-4-ил) - (2,2,2-трифтор-ацетил) -амино] -бензойной кислоты

К раствору трет-бутилового эфира 4-(4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензойной кислоты (13,3 г, 35,4 ммоль) в сухом дихлорметане (350 мл), под аргоном, при 0 °С, добавляли триэтиламин (7,5 мл, 53,1 ммоль) и

трифторуксусный ангидрид (6,5 мл, 46,1 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 20 минут, затем по каплям добавляли воду (350 мл). Фазы разделяли, и органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Сырой остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя дихлорметан/этанол 95:5 в качестве элюента, получая 12,1 г целевого соединения в форме твердого вещества светло-желтого цвета (73%-ый выход).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,83 (д, J=9,0 Гц, 1H), 7,06 (дд, J₁=9,0 Гц, J₂=2,5 Гц, 1H), 6,82 (J=2,5 Гц, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,85 (м, 2H), 3,5-3,3 (м, 6H), 2,49 (м, 4H), 2,26 (ушир.с, 3H), 2,0 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,51 (м, 1H), 1,46 (с, 9H), 1,03 (м, 1H).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

Трет-бутиловый эфир 4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,80 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,79 (дд, J₁=9,1 Гц, J₂=2,6 Гц, 1H), 6,51 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,86 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,52 (м, 2H), 3,41-3,25 (м, 2H), 3,00 (с, 3H), 2,5-2,35 (м, 2H), 2,21 (с, 6H), 1,98 (м, 1H), 1,64-1,45 (м, 3H), 1,44 (с, 9H).

Трет-бутиловый эфир 4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,79 (д, J=9,1 Гц, 1H), 6,79 (дд, J₁=9,1 Гц, J₂=2,6 Гц, 1H), 6,52 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,48 (м, 1H), 3,87 (м, 1H), 3,79 (м, 1H), 3,51-3,32 (м, 4H), 2,98 (с, 3H), 2,22 (м, 2H), 2,12 (с, 6H), 1,99 (м, 1H), 1,70-1,46 (м, 4H), 1,44 (с, 9H), 1,03 (м, 1H).

2-[(тетрагидро-2H-пиран-4-ил(трифторацетил)амино)]-4-[4-(трифторацетил)пиперазин-1-ил] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,45 (с, 9H) 1,60 (кв.д, J=12,21, 4,94 Гц, 2H) 3,73 (т, J=5,12 Гц, 4H) 4,48 (тт, J=11,96, 3,89 Гц, 1H) 6,84 (д, J=2,56 Гц, 1H) 7,07 (дд, J=8,96, 2,62 Гц, 1H) 7,85 (д, J=9,02 Гц, 1H)

4- [4- (диметиламино) пиперидин-1-ил] -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 500 (MH⁺).

4- (4-метил-1,4-дiazепан-1-ил) -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 486 (MH⁺).

4- [(2S)-2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] -2- [тетрагидро-2Н-пиран-4-ил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 526 (MH⁺).

2- [циклогексил (трифторацетил) амино] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 470 (MH⁺).

2- [(1,3-диметоксипропан-2-ил) (трифторацетил) амино] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 490 (MH⁺).

2- [бензил (трифторацетил) амино] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 478 (MH⁺).

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- { (трифторацетил) [цис-4- (трифторметил) циклогексил] амино } трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 538 (MH⁺).

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- { (трифторацетил) [транс-4- (трифторметил) циклогексил] амино } трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 538 (MH⁺).

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- [{цис-4- [(фенилкарбонил) окси] циклогексил } (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 590 (MH⁺).

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- [{транс-4- [(фенилкарбонил) окси] циклогексил } (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 590 (MH⁺).

2- [(1-метилпиперидин-4-ил) (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI (+) MS: m/z 387 (MH⁺).

2- [(1-метилпиперидин-4-ил) (трифторацетил) амино] -4-(морфолин-4-ил) трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 472 (MH⁺).

4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-[фенил (трифторацетил) амино] трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 464 (MH⁺).

Получение трифторацетата 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил) - (2,2,2-трифтор-ацетил) -амино] - бензойной кислоты

Смесь трет-бутилового эфира 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-[(тетрагидро-пиран-4-ил) - (2,2,2-трифтор-ацетил) -амино] - бензойной кислоты (12,1 г, 25,7 ммоль), трифторуксусной кислоты (48,5 мл) и дихлорметана (195 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 часов. Летучие компоненты затем выпаривали, остаток забирали простым диэтиловым эфиром и упаривали снова. Эту процедуру повторяли 5 раз, затем твердое вещество растирали с простым диэтиловым эфиром, фильтровали и высушивали в сушильном шкафу при 40°C с получением целевого соединения в форме твердого вещества светло-коричневого цвета (13,4 г).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 12,78 (ушир.с, 1H), 9,74 (ушир.с, 1H), 7,93 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,13 (дд, J₁=8,8 Гц, J₂=2,5 Гц, 1H), 6,98 (д, J=2,5 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 4,11 (м, 2H), 3,84 (м, 2H), 3,6-3,0 (м, 8H), 2,89 (с, 3H), 1,98 (м, 1H), 1,59 (м, 1H), 1,53 (м, 1H), 1,08 (м, 1H).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

Трифторацетат 4-[(2-диметиламино-этил) -метил-амино] -2-[(тетрагидро-пиран-4-ил) - (2,2,2-трифтор-ацетил) -амино] - бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 12,56 (ушир.с, 1H), 9,49 (ушир.с, 1H), 7,88 (д, J=8,9 Гц, 1H), 8,92 (дд, J₁=8,9 Гц, J₂=2,6 Гц, 1H), 6,63 (д, J=2,6 Гц, 1H), 4,49 (м, 1H), 3,9-3,2 (м, 8H), 3,02 (с, 3H), 2,85 (с, 6H), 1,98 (м, 1H), 1,62-1,49 (м, 2H), 1,08 (м, 1H).

**Трифторацетат 4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-
[(тетрагидро-пиран-4-ил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-
бензойной кислоты**

ESI(+) MS: m/z 432 (MH⁺).

**2-[тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(трифторацетил)амино]-4-[4-
(трифторацетил)пиперазин-1-ил]бензойная кислота**

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,08 (м, J=12,35, 12,24, 12,24, 4,76 Гц, 1H) 1,47-1,55 (м, 1H) 1,56-1,67 (м, 1H) 1,91-2,01 (м, 1H) 3,38-3,53 (м) 3,73 (т, J=5,12 Гц, 4 H) 3,78 (дд, J=11,52, 4,45 Гц, 1H) 3,86 (дд, J=1 1,40, 4,57 Гц, 1H) 4,46 (тт, J=11,87, 3,98 Гц, 1H) 6,85 (д, 1H) 7,06 (дд, J=8,90, 2,68 Гц, 1H) 7,89 (д, J=8,90 Гц, 1H) 12,67 (ушир.с, 1H)

**Гидрохлорид 4-(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)-2-[тетрагидро-
2Н-пиран-4-ил(трифторацетил)амино]бензойной кислоты**

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 4,42-4,55 (м, 1H) 6,91-6,96 (м, 1H) 7,89 (д, J=9,02 Гц, 1H) 10,14 (ушир.с, 1H) 12,56 (ушир.с, 1H)

**Гидрохлорид 4-[4-(диметиламино)пиперидин-1-ил]-2-
[тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(трифторацетил)амино]бензойной кислоты**

ESI(+) MS: m/z 444 (MH⁺).

**Гидрохлорид 4-[(2S)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-
ил]-2-[тетрагидро-2Н-пиран-4-ил(трифторацетил)амино]бензойной
кислоты**

ESI(+) MS: m/z 470 (MH⁺).

**Гидрохлорид 2-[циклогексил(трифторацетил)амино]-4-(4-
метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты**

ESI(+) MS: m/z 414 (MH⁺).

**Гидрохлорид 2-[(1,3-диметоксипропан-2-
ил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной
кислоты**

ESI(+) MS: m/z 434 (MH⁺).

**Гидрохлорид 2-[бензил(трифторацетил)амино]-4-(4-
метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты**

ESI(+) MS: m/z 422 (MH⁺).

Трифторацетат **4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-**
{(трифторацетил) [цис-4-
(трифторметил) циклогексил] амино} бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,09-1,90 (4м, 8H)
 2,36-2,46 (м, 1H) 2,88 (ушир.с, 3H) 2,99-3,25 (м, 4H) 3,49
 (ушир.с, 2H) 3,96-4,16 (м, 2H) 4,27-4,37 (м, 1H) 7,00 (д,
 $J=2,32$ Гц, 1H) 7,12 (дд, $J=8,90$, 2,44 Гц, 1H) 7,92 (д, $J=8,90$
 Гц, 1H) 9,67 (ушир.с, 1H) 12,80 (с, 1H)

Трифторацетат **4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-**
{(трифторацетил) [транс-4-
(трифторметил) циклогексил] амино} бензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 482 (MH^+).

Гидрохлорид **4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2- [{цис-4-**
[(фенилкарбонил) окси] циклогексил } (трифторацетил) амино] бензойной
кислоты

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

Гидрохлорид **4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2- [{транс-4-**
[(фенилкарбонил) окси] циклогексил } (трифторацетил) амино] бензойной
кислоты

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

Гидрохлорид **2- [(1-метилпиперидин-4-**
ил) (трифторацетил) амино] бензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 331 (MH^+).

Гидрохлорид **2- [(1-метилпиперидин-4-**
ил) (трифторацетил) амино] -4- (морфолин-4-ил) бензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 416 (MH^+).

Гидрохлорид **4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-**
[фенил (трифторацетил) амино] бензойной кислоты

ESI(+) MS: m/z 408 (MH^+).

Пример 22

Получение трет-бутилового эфира 2,4-дифтор-бензойной
кислоты

К раствору 2,4-дифторбензойной кислоты (5 г, 31,62 ммоль) в смеси дихлорметана (100 мл) и $t\text{-BuOH}$ (50 мл) добавляли $(\text{Boc})_2\text{O}$ (13,8 г, 63,24 ммоль) и N,N -диметиламинопиридин (1,16 г, 9,49 ммоль). Раствор перемешивали при температуре окружающей

среды в течение 24 часов, затем разбавляли дихлорметаном и промывали дважды 1н. HCl, насыщенным раствором NaHCO₃, водой (3 раза) и соевым раствором. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая целевое соединение (5,70 г, 84%) в форме желтоватого масла.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,91 (м, 1H), 7,36 (м, 1H), 7,20 (м, 1H), 1,53 (с, 9H).

Получение трет-бутилового эфира 4-фтор-2-((S)-2-метокси-1-метил-этиламино)-бензойной кислоты

Смесь трет-бутилового эфира 2,4-дифтор-бензойной кислоты (30 г, 140,05 ммоль) и (S)-2-метокси-1-метил-этиламина (100 мл) перемешивали при 65°C в течение 2 дней. Добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Органическую фазу промывали дважды водой, затем соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали досуха, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на колонках на силикагеле (гексан/этилацетат 9:1). Целевое соединение (33,38 г, 84%) получали в форме масла.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,87 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,19 Гц, 1H), 6,60 (дд, J₁=13,05 Гц, J₂=2,44 Гц, 1H), 6,36 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,40 (д, J=4,76 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,58 Гц, 3H).

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

Трет-бутиловый эфир 4-фтор-2-((R)-2-метокси-1-метил-этиламино)-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,87 (д, J=7,80 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,19 Гц, 1H), 6,60 (дд, J₁=13,05 Гц, J₂=2,44 Гц, 1H), 6,36 (м, 1H), 3,80 (м, 1H), 3,40 (д, J=4,76 Гц, 2H), 3,30 (с, 3H), 1,53 (с, 9H), 1,17 (д, J=6,58 Гц, 3H).

Трет-бутиловый эфир 4-фтор-2-(2-метокси-этиламино)-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 7,89 (т, J=5,00 Гц, 1H), 7,80 (т, J=7,07 Гц, 1H), 6,56 (дд, J₁=12,80 Гц, J₂=2,56 Гц, 1H), 6,37 (м, 1H), 3,55 (т, J=5,37 Гц, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,29 (с, 3H), 1,53 (с, 9H).

4-фтор-2-[(3-метоксипропил)амино]трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,51-1,53 (м, 9H) 1,76-1,85 (м, 2H) 3,18-3,23 (м, 2H) 3,25 (с, 3H) 3,38-3,44 (м, 2H) 6,32-6,39 (м, 1H) 6,49 (дд, J=12,80, 2,44 Гц, 1H) 7,79 (дд, J=8,90, 7,07 Гц, 1H) 7,88 (ушир.с, 1H)

4-фтор-2-[(2-фторэтил)амино]трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,54 (с, 9H) 3,50 (дд, J=27,00, 5,00 Гц, 2H) 4,63 (дт, J=47,56, 4,88 Гц, 2H) 6,41 (тд, J=8,57, 2,50 Гц, 1H) 6,62 (дд, J=12,62, 2,38 Гц, 1H) 7,82 (дд, J=8,90, 7,07 Гц, 1H) 8,05 (т, J=4,82 Гц, 1H)

4-фтор-2-[(3-фторпропил)амино]трет-бутилбензоат

ESI(+) MS: m/z 272 (MH⁺).

4-фтор-2-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)амино]трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,34 (с, 6H) 1,53 (с, 9H) 3,33 (ушир.с, 3H) 3,40 (с, 2H) 6,31-6,39 (м, 1H) 6,67 (дд, J=13,29, 2,44 Гц, 1H) 7,82 (дд, J=8,84, 7,38 Гц, 1H) 8,22 (с, 1H)

Получение трет-бутилового эфира 4-фтор-2-[(S)-2-метокси-1-метил-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

Раствор трет-бутилового эфира 4-фтор-2-((S)-2-метокси-1-метил-этиламино)-бензойной кислоты (1,54 г, 5,44 ммоль) в дихлорметане (30 мл) охлаждали до 0°-5°C. Добавляли триэтиламин (1,11 мл, 8,16 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (1,15 мл, 8,16 ммоль). После 3 часов при 0°-5°C смесь промывали насыщенным раствором NaHCO₃, водой и соевым раствором. Органический слой высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая целевое соединение в форме желтоватого масла (2 г, 99%).

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): (смесь таутомеров) 8,07 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,29 (дд, J₁=9,39 Гц, J₂=2,68 Гц, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 0,86 (д, 3H).

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

Трет-бутиловый эфир 4-фтор-2-[(R)-2-метокси-1-метил-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): (смесь таутомеров) 8,07 (м, 1H), 7,53 (м, 1H), 7,29 (дд, J₁=9,39 Гц, J₂=2,68 Гц, 1H), 4,83 (м, 1H), 3,44 (м, 1H), 3,30 (с, 3H), 1,49 (с, 9H), 0,86 (д, 3H).

Трет-бутиловый эфир 4-фтор-2-[(2-метокси-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 8,07 (м, 1H), 7,50 (м, 1H), 7,41 (дд, J₁=9,39 Гц, J₂=2,56 Гц, 1H), 4,28 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,46 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 3,18 (с, 3H), 1,49 (с, 9H).

4-фтор-2-[(3-метоксипропил)(трифторацетил)амино] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,48 (с, 9H) 1,68-1,83 (м, 2H) 3,18 (с, 3H) 3,21-3,29 (м, 1H) 3,33-3,38 (м, 2H) 4,06-4,18 (м, 1H) 7,46-7,52 (м, 1H) 7,56 (дд, J=9,27, 2,68 Гц, 1H) 8,06 (дд, J=8,84, 6,40 Гц, 1H)

4-фтор-2-[(2-фторэтил)(трифторацетил)амино] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,50 (с, 9H) 3,54-3,74 (м, 1H) 4,26-4,45 (м, 1H) 4,50-4,80 (м, 2H) 7,47-7,55 (м, 2H) 8,08 (дд, J=9,27, 6,46 Гц, 1H)

4-фтор-2-[(3-фторпропил)(трифторацетил)амино] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,50 (с, 9H) 1,80-2,07 (м, 2H) 3,26-3,42 (м, 1H) 4,21 (ддд, J=13,78, 8,90, 6,71 Гц, 1H) 4,42-4,60 (м, 2H) 7,48-7,55 (м, 1H) 7,60 (дд, J=9,27, 2,44 Гц, 1H) 8,09 (дд, J=8,84, 6,40 Гц, 1H)

4-фтор-2-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)(трифторацетил)амино] трет-бутилбензоат

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 1,09 (с, 3H) 1,47 (с, 3H) 1,52 (с, 9H) 3,17 (с, 3H) 3,19 (д, J=9,75 Гц, 1H) 3,80 (д, J=9,63 Гц, 1H) 7,36 (дд, J=9,45, 2,62 Гц, 1H) 7,47 (тд, J=8,41, 2,68 Гц, 1H) 7,93 (дд, J=8,78, 6,46 Гц, 1H)

Получение трет-бутилового эфира 2-[(S)-2-метокси-1-метил-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты

Раствор трет-бутилового эфира 4-фтор-2-[(S)-2-метокси-1-метил-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты (2 г, 5,28 ммоль) и N-метилпиперазина (5,86 мл, 52,8 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) перемешивали при 60°C в течение 7 дней. Раствор затем упаривали, добавляли насыщенный раствор NaHCO_3 , и смесь экстрагировали дихлорметаном (3 раза). Органический слой промывали водой, соевым раствором, высушивали над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая сырой продукт, который очищали хроматографией на колонках на силикагеле (дихлорметан-метанол 93:7). Целевое соединение (2,04 г, 84%) получали в форме желтоватого твердого вещества.

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): (смесь таутомеров) 7,81 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J_1=9,15$ Гц, $J_2=2,56$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=2,56$ Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,39 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 7H), 2,55 (м, 4H), 2,29 (ушир.с, 3H), 1,46 (с, 9H), 0,83 (д, 3H).

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

Трет-бутиловый эфир 2-[(R)-2-метокси-1-метил-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): (смесь таутомеров) 7,81 (д, $J=9,15$ Гц, 1H), 7,06 (дд, $J_1=9,15$ Гц, $J_2=2,56$ Гц, 1H), 6,79 (д, $J=2,56$ Гц, 1H), 4,80 (м, 1H), 3,39 (м, 2H), 3,34-3,28 (м, 7H), 2,55 (м, 4H), 2,29 (ушир.с, 3H), 1,46 (с, 9H), 0,83 (д, 3H).

Трет-бутиловый эфир 2-[(2-метокси-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты

^1H -ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): (смесь таутомеров) 7,83 (д, $J=9,02$ Гц, 1H), 7,05 (дд, $J_1=9,02$ Гц, $J_2=2,68$ Гц, 1H), 6,86 (д, $J=2,68$ Гц, 1H), 4,31 (м, 1H), 3,55 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 3,32 (м, 4H), 3,25 (м, 1H), 3,21 (с, 1H), 2,44 (т, $J=5,12$

Гц, 4Н), 2,22 (ушир.с, 3Н), 1,46 (с, 9Н).

Трет-бутиловый эфир 4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-2-[(2-метокси-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

1Н-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 7,81 (д, J=8,9 Гц, 1Н), 6,78 (дд, J1=8,9 Гц, J2=2,8 Гц, 1Н), 6,60 (д, J=2,8 Гц, 1Н), 4,40-4,31 (м, 1Н), 3,59-3,39 (м, 4Н), 3,23 (с, 3Н), 3,22-3,15 (м, 1Н), 3,00 (с, 3Н), 2,40 (м, 2Н), 2,19 (ушир.с, 6Н), 1,46 (с, 9Н).

2-[(3-метоксипропил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

1Н-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 1,45 (с, 9Н) 1,68-1,84 (м, 2Н) 2,26 (ушир.с, 3Н) 2,44-2,60 (м, 4Н) 3,12-3,23 (м, 1Н) 3,18 (с, 3Н) 3,25-3,48 (м, 6Н) 4,08 (д, J=22,92 Гц, 1Н) 6,92 (д, J=2,19 Гц, 1Н) 7,02 (дд, J=9,02, 2,44 Гц, 1Н) 7,81 (д, J=9,02 Гц, 1Н)

2-[(2-фторэтил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

1Н-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 1,46 (с, 9Н) 2,22 (с, 3Н) 2,43 (т, J=4,76 Гц, 4Н) 3,25-3,31 (м, 4Н) 3,41-3,59 (м, 1Н) 4,27-4,46 (м, 1Н) 4,46-4,78 (м, 2Н) 6,90 (д, J=2,07 Гц, 1Н) 7,05 (дд, J=9,02, 2,68 Гц, 1Н) 7,83 (д, J=9,02 Гц, 1Н)

2-[(3-фторпропил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутил бензоат

1Н-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 1,46 (с, 9Н) 1,80-2,05 (м, 2Н) 2,25 (ушир.с, 3Н) 2,46 (ушир.с, 4Н) 3,18-3,37 (м, 5Н) 4,10-4,24 (м, 1Н) 4,38-4,60 (м, 2Н) 6,95 (д, J=2,44 Гц, 1Н) 7,04 (дд, J=8,96, 2,62 Гц, 1Н) 7,84 (д, J=9,02 Гц, 1Н)

2-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат

1Н-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 1,04 (с, 3Н) 1,45 (с, 3Н) 1,49 (с, 9Н) 2,22 (с, 3Н) 2,44 (т, J=4,94 Гц, 4Н) 3,20 (д, J=9,51 Гц, 1Н) 3,23 (с, 3Н) 3,25-3,30 (м, 4Н) 3,93 (д, J=9,51 Гц, 1Н) 6,89 (д, J=2,32 Гц, 1Н) 7,00 (дд, J=8,96, 2,62 Гц, 1Н) 7,70 (д, J=8,90 Гц, 1Н)

**Получение трифторацетата 2-[(S)-2-метокси-1-метил-этил]-
(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-
бензойной кислоты**

К раствору трет-бутилового эфира 2-[(S)-2-метокси-1-метил-этил]- (2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты (2,03 г, 4,42 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3,4 мл, 44,2 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 часов, затем раствор упаривали досуха, получая целевое соединение в форме масла, которое использовали для следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): (смесь таутомеров) 12,10 (ушир.с, 1H), 9,74 (ушир.с, 1H), 7,90 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,15 (дд, J₁=8,90 Гц, J₂=2,56 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,56 Гц, 1H), 4,76 (м, 1H), 4,03 (т, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,88 (ушир.с, 3H), 0,85 (д, 3H).

Путем, аналогичным описанному выше, получали следующие соединения:

Трифторацетат 2-[(R)-2-Метокси-1-метил-этил]- (2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): (смесь таутомеров) 12,10 (ушир.с, 1H), 9,74 (ушир.с, 1H), 7,90 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,15 (дд, J₁=8,90 Гц, J₂=2,56 Гц, 1H), 6,89 (д, J=2,56 Гц, 1H), 4,76 (м, 1H), 4,03 (т, 2H), 3,55 (м, 2H), 3,37 (м, 2H), 3,30 (с, 3H), 3,18 (м, 2H), 2,88 (ушир.с, 3H), 0,85 (д, 3H).

Трифторацетат 2-[(2-метокси-этил)- (2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензойной кислоты

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): (смесь таутомеров) 12,76 (ушир.с, 1H), 9,73 (ушир.с, 1H), 7,91 (д, J=8,78 Гц, 1H), 7,10 (дд, J₁=8,78 Гц, J₂=2,68 Гц, 1H), 7,01 (д, J=2,68 Гц, 1H), 4,15 (м, 1H), 4,04 (м, 2H), 3,54 (м, 2H), 3,42 (м, 2H), 3,38 (м, 2H), 3,33 (м, 2H), 3,19 (с, 3H), 3,14 (м, 2H), 2,86 (ушир.с, 3H).

Гидрохлорид 4-[(2-диметиламино-этил)-метил-амино]-2-[(2-метокси-этил)-(2,2,2-трифтор-ацетил)-амино]-бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 12,59 (ушир.с, 1H), 10,00 (ушир.с, 1H), 7,88 (д, $J=8,9$ Гц, 1H), 6,92 (дд, $J_1=8,9$ Гц, $J_2=2,8$ Гц, 1H), 6,74 (8д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,18 (м, 1H), 3,79 (м, 2H), 3,56 (м, 1H), 3,47-3,36 (м, 2H), 3,24 (м, 2H), 3,21 (с, 3H), 3,01 (с, 3H), 2,84 (ушир.д, 6H).

Гидрохлорид 2-[(3-метоксипропил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,70-1,81 (м, 2H) 2,84 (д, $J=2,93$ Гц, 3H) 3,06-3,40 (м, 7H) 3,19 (с, 3H) 3,52 (д, $J=10,36$ Гц, 2H) 3,96-4,06 (м, 1H) 4,09 (ушир.с, 2H) 7,07 (д, $J=2,56$ Гц, 1H) 7,10 (дд, $J=8,90, 2,68$ Гц, 1H) 7,93 (д, $J=8,78$ Гц, 1H) 10,27 (ушир.с, 1H) 12,76 (ушир.с, 1H)

Гидрохлорид 2-[(2-фторэтил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 2,84 (ушир.с, 3H) 3,04-3,30 (м, 4H) 3,47-3,56 (м, 2H) 3,54-3,67 (м, 1H) 4,06 (д, 2H) 4,18-4,40 (м, 1H) 4,46-4,79 (м, 2H) 7,07 (д, $J=2,19$ Гц, 1H) 7,12 (дд, $J=8,96, 2,62$ Гц, 1H) 7,91-7,97 (м, 1H) 10,33 (ушир.с, 1H) 12,83 (ушир.с, 1H)

Трифторацетат 2-[(3-фторпропил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,82-2,02 (м, 2H) 2,87 (с, 3H) 3,14 (м, 5H) 3,44 (м) 4,09 (м, 3H) 4,40-4,59 (м, 2H) 7,08-7,15 (м, 2H) 7,95 (д, $J=9,15$ Гц, 1H) 9,72 (ушир.с, 1H) 12,81 (ушир.с, 1H)

Гидрохлорид 2-[(1-метокси-2-метилпропан-2-ил)(трифторацетил)амино]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d_6): 1,07 (с, 3H) 1,43 (с, 3H) 2,84 (с, 3H) 3,10-3,38 (м, 5H) 3,25 (с, 3H) 3,47-3,57 (м, 2H) 3,92 (д, $J=9,51$ Гц, 1H) 3,95-4,02 (м, 2H) 7,00 (д, $J=2,44$ Гц, 1H) 7,10 (дд, $J=8,84, 2,50$ Гц, 1H) 7,84 (д, $J=8,78$ Гц, 1H) 0,25 (ушир.с, 1H) 12,77 (ушир.с, 1H)

Пример 23**Получение 4-(4-ацетилпиперазин-1-ил)-2-трет-бутилнитробензоата**

К раствору 2-амино-4-(пиперазин-1-ил) трет-бутилбензоата (7,6 г, 24,7 ммоль) в дихлорметане (120 мл) добавляли триэтиламин (13,46 мл, 98,7 ммоль) и трифторуксусный ангидрид (6,87 мл, 49,35 ммоль). Через 1 час летучие компоненты выпаривали, и сырой продукт очищали хроматографией на колонке (EtOAc/гексан 3:7), получая 9,46 г (выход 95%) целевого соединения.

ESI(+) MS: m/z 404 (MH⁺).

Пример 24**Получение 4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(фениламино) трет-бутилбензоата**

В сухой пробирке Schlenk в атмосфере аргона 2-амино-4-(4-метилпиперазин-1-ил) трет-бутилбензоат (800 мг, 2,745 ммоль) растворяли в сухом толуоле (14 мл). Аргон барботировали через смесь в течение нескольких минут, после чего добавляли монобромбензол (0,32 мл, 3,02 ммоль, 1,1 экв.), Cs₂CO₂ (1,34 г, 4,118 ммоль, 1,5 экв.), Pd(OAc)₂ (16 мг, 0,069 ммоль, 2,5 мол.%) и Rac-BINAP (88 мг, 0,137 ммоль, 5 мол.%). Смесь перемешивали при 100°C в течение 21 часа. Смеси давали охладиться до температуры окружающей среды и разбавляли дихлорметаном. Соли отфильтровывали через слой Целита, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Сырой продукт очищали хроматографией на силикагеле (DCM/EtOH/NH₃ 7% в метаноле 95:5:0,5), получая 1,13 г целевого соединения (колич. выход) в форме твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, DMSO-d₆): 1,54 (с, 9H) 2,21 (с, 3H) 2,37-2,43 (м, 4H) 3,15-3,20 (м, 4H) 6,43 (дд, J=9,15, 2,44 Гц, 1H) 6,60 (д, J=2,44 Гц, 1H) 7,02-7,07 (м, 1H) 7,23-7,27 (м, 2H) 7,33-7,38 (м, 2H) 7,69 (д, J=9,02 Гц, 1H) 9,50 (с, 1H)

Пример 25**Получение 2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)метилбензоата**

2-метокси-4-фтор-метилбензоат (1,6 г, 9,7 ммоль), K₃CO₃ (1,3 г, 9,7 ммоль) и N-метилпиперазин (1,3 мл, 11,7 ммоль)

нагревали при 100°C в ДМСО (5 мл) в течение 20 часов. Реакционную смесь разбавляли DCM и промывали водой. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха. Очисткой хроматографией на колонках на силикагеле, используя смесь дихлорметан/метанол 95:5 в качестве элюента, получали 1,7 г (выход 66%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,25 (с, 3H) 2,45 (ушир.с, 4H) 3,26-3,34 (м, 4H) 3,70 (с, 3H) 3,80 (с, 3H) 6,49 (д, J=2,32 Гц, 1H) 6,53 (дд, J=8,84, 2,38 Гц, 1H) 7,61 (д, J=8,78 Гц, 1H)

Получение гидрохлорида 2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)бензойной кислоты

2-метокси-4-(4-метилпиперазин-1-ил)метилбензоат (1,9 г, 7,2 ммоль) нагревали при 40°C в смеси 2н. NaOH (10 мл) и MeOH (10 мл) в течение 2 часов. MeOH упаривали, и водный слой подкисляли до pH=6 с помощью 25% HCl и экстрагировали n-BuOH. Органическую фазу высушивали над сульфатом натрия и упаривали досуха, получая 1,0 г (выход 61%) целевого соединения.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 2,82 (ушир.с, 3H) 2,99-3,31 (м, 4H) 3,47 (ушир.с, 2H) 3,83 (с, 3H) 4,04 (ушир.с, 2H) 6,61 (д, 1H) 6,59 (с, 1H) 7,66 (д, J=8,78 Гц, 1H) 10,49 (ушир.с, 1H) 11,91 (ушир.с, 1H)

Пример 26

Получение гидрохлорида 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензойной кислоты

Смесь трет-бутилового эфира 4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензойной кислоты (16,4 г, 51 ммоль) и 37% HCl (100 мл) в 1,4-диоксане (200 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 часов. Полученное твердое вещество отфильтровывали, тщательно промывали 1,4-диоксаном и высушивали под вакуумом при 45°C. Целевое соединение получали в форме твердого вещества светло-желтого цвета (13,45 г, выход на 87,5%), и его использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

¹H-ЯМР (400 МГц), δ (ppm, ДМСО-d₆): 10,27 (ушир.с, 1H), 7,81 (д, J=8,90 Гц, 1H), 7,40 (д, J=2,69 Гц, 1H), 7,24 (дд,

$J_1=8,90$ Гц, $J_2=2,69$ Гц, 1H), 4,13 (ушир.с, 2H), 3,55-3,06 (ушир.с, 6H), 2,83 (с, 3H).

Аналогичным способом получали следующие соединения:

Гидрохлорид 4-[(3-диметиламино-пропил)-метил-амино]-2-нитро-бензойной кислоты

$^1\text{H-NMR}$ (400 МГц), δ (ppm, ДМСО- d_6): 13,07 (ушир.с, 1H), 9,72 (ушир.с, 1H), 7,76 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 6,93 (дд, $J_1=9,0$ Гц, $J_2=2,6$ Гц, 1H), 3,51 (м, 2H), 3,08 (м, 2H), 3,03 (с, 3H), 2,77 (с, 6H), 1,90 (м, 2H).

СПИСОК ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ

<110> Nerviano Medical Sciences S.r.l.
 <120> ЗАМЕЩЕННЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДАЗОЛА, АКТИВНЫЕ КАК ИНГИБИТОРЫ КИНАЗЫ
 <130> NMS-030
 <150> EP07112881
 <151> 2007-07-20
 <160> 4
 <170> PatentIn версия 3.3
 <210> 1
 <211> 76
 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Прямой праймер
 <400> 1
 ggggacaagt ttgtacaaaa aagcaggctt actggaagtt ctgttccagg gggcccgccg 60
 gaagcaccag gagctg 76
 <210> 2
 <211> 57
 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Обратный праймер
 <400> 2
 ggggaccast ttgtacaaga aagctggggtt tcagggccca ggctggttca tgctatt 57
 <210> 3
 <211> 33
 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Прямой праймер
 <400> 3
 ctcgatcca gaaagagaaa taacagcagg ctg 33
 <210> 4
 <211> 36
 <212> ДНК
 <213> Искусственная
 <220>
 <223> Обратный праймер
 <400> 4
 ctcgatcct cagcaggtcg aagactgggg cagcgg 36

необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем R4 имеет значения, определенные выше;

R8 и R9 независимо обозначают водород, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, COR4, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, или R8 и R9, вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать в случае необходимости замещенный гетероциклил, причем R4 имеет значения, определенные выше;

R10 обозначает водород, C_2-C_6 алкенил, C_2-C_6 алкинил, NR5R6, OR7, R8R9N- C_1-C_6 алкил, R8O- C_1-C_6 алкил, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем R5, R6, R7, R8 и R9 имеют значения, определенные выше;

R обозначает в случае необходимости замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил;

R1, R2 и R3 независимо обозначают водород, галоген, нитро, в случае необходимости замещенный прямой или разветвленный C_1-C_6 алкил, NR5R6 или OR7, причем R5, R6 и R7 имеют значения, определенные выше;

или его изомеры, таутомеры, пролекарства или фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение формулы (I) по п.1, в которой:

X обозначает $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR')$ или $-C(R'R'')$, причем R' обозначает C_1-C_3 алкил, и R'' обозначает водород или C_1-C_3 алкил;

R обозначает в случае необходимости замещенный C_3-C_6 циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, и

R1, R2 и R3 независимо обозначают водород, галоген или гидроксильную группу.

3. Соединение формулы (I) по пп. 1 или 2, в которой:

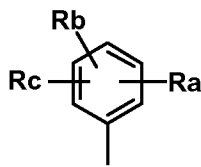
X обозначает $-CH_2-$, $-CH(OH)-$, $-CH(OR')$ или $-C(R'R'')$, где R' обозначает метил, и R'' обозначает водород или метил, и

R1, R2 и R3 обозначают водород.

4. Соединение формулы (I) по пп. 1-3, в которой:

R обозначает в случае необходимости замещенный арил или гетероарил.

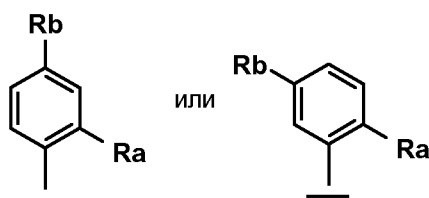
5. Соединение формулы (I) по пп. 1-4, в которой Ar обозначает группу формулы:



в которой Ra, Rb и Rc независимо обозначают водород, галоген, C₂-C₆ алкенил, C₂-C₆ алкинил, циано, нитро, NHCOR₄, COR₄, NR₅R₆, NR₅COR₄, OR₇, SR₇, SOR₁₀, SO₂R₁₀, NHSOR₁₀, NHSO₂R₁₀, R₈R₉N-C₁-C₆ алкил, R₈O-C₁-C₆ алкил, в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, гетероциклил, арил или гетероарил, причем R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₀ имеют значения, определенные выше, и

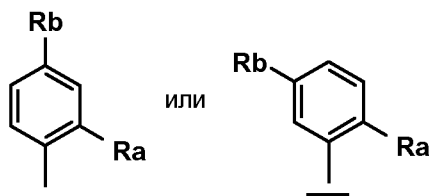
R обозначает в случае необходимости замещенный арил.

6. Соединение формулы (I) по пп. 1-5, в которой Ar обозначает группу формулы:



в которой Ra и Rb имеют значения, определенные выше.

7. Соединение формулы (I) по пп. 1-6, в которой Ar обозначает группу формулы:



в которой Ra обозначает водород, галоген, нитро, NHCOR₄ или NR₅R₆, и Rb обозначает водород, нитро, NR₅R₆, OR₇ или R₈R₉N-C₁-C₆ алкил, причем R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ и R₉ имеют

значения, определенные выше.

8. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, по пп. 1-7, выбранное из группы, состоящей из следующих соединений:

N-(5-бензил-1H-индазол-3-ил)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(2,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил) бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил) бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитробензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид;

2-амино-N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

2-амино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;

N-[5-(2,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1-метил-пиперидин-4-иламино)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(1-метил-пиперидин-4-иламино)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(2,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

2-циклогексиламино-N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

2-циклогексиламино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(4-гидрокси-циклогексиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(4-гидрокси-циклогексиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-изобутиламино-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-изобутиламино-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

2-бензиламино-N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

2-бензиламино-N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((S)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((S)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((R)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-((R)-2-метокси-1-метил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3-фторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1,1-диметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-[5-(3,5-дифтор-бензил)-1H-индазол-3-ил]-2-(2-метокси-1,1-диметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (3-фтор-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (3-фтор-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-фениламино-бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2-фениламино-бензамид;

[2- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты;

[2- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-2-карбоновой кислоты;

[2- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

[2- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-илкарбамоил] -5- (4-метил-пиперазин-1-ил) -фенил] -амид 1H-пиррол-3-карбоновой кислоты;

N- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- метансульфониламино-4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- метансульфониламино-4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

2-фтор-N- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -5- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

2-фтор-N- [5- (3-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -5- (2-метокси-этиламино) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (2-метокси-этиламино) -бензамид;

4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -N- [5- (3-этокси-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-нитро-бензамид;

2-амино-4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -N- [5- (3-этокси-бензил) -1H-индазол-3-ил] -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -бензамид;

2-амино-N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(3-диметиламино-пропил) -метил-амино] -2-нитро-бензамид;

N- {5- [(3, 5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

N- {5- [(3, 5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [(3, 5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [(3, 5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [(3, 5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [(3, 5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1, 1-диметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [(3, 5-дифтор-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [(3-этокси-фенил) гидроксид-метил] -1H-индазол-3-ил} -4-

(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-нитро-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-метокси-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-2-(3-метокси-пропиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-метокси-1,1-диметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-метокси-метил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-фтор-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-бензамид;

N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-метокси-1-метоксиметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-метокси-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-2-(3-метокси-пропиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-метокси-1,1-диметил-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[(3,5-дифтор-фенил)-этил]-1H-индазол-3-ил}-2-(2-фтор-этиламино)-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-бензамид;

N-{5-[1-(3,5-дифтор-фенил)-1-метил-этил]-1H-индазол-3-ил}-4-(4-метил-пиперазин-1-ил)-2-(тетрагидро-пиран-4-иламино)-

бензамид;

N- {5- [1- (3, 5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1-метоксиметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [1- (3, 5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [1- (3, 5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [1- (3, 5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (3-метокси-пропиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [1- (3, 5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-метокси-1, 1-диметил-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- {5- [1- (3, 5-дифтор-фенил) -1-метил-этил] -1H-индазол-3-ил} -2- (2-фтор-этиламино) -4- (4-метил-пиперазин-1-ил) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метил-1, 4-диазепан-1-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(2-диметиламино-этил) -метил-амино] -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [4- (диметиламино) пиперидин-1-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(2S) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -3- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2S) -1-метилпирролидин-2-ил] метокси} -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(1-метилпиперидин-4-ил) окси] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [2- (диметиламино) этокси] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-

иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(3S) -1-метилпирролидин-3-ил] окси} -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (пиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- { [цис-4- (трифторметил) циклогексил] амино} бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- { [транс-4- (трифторметил) циклогексил] амино} бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- фтор-4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -1- (пиперидин-4-ил) -1H-пиразол-4-карбоксамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- [(цис-4-гидроксициклогексил) амино] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- [(транс-4-гидроксициклогексил) амино] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- [(2-гидроксиэтил) амино] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

2- [(азетидин-3-илметил) амино] -N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- { [(1-метилазетидин-3-ил) метил] амино} -4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] -2- [тетрагидро-2H-пиран-4-иламино] бензамид;

4- [(азетидин-3-илметил) амино] -N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- [(1-метилпиперидин-4-ил) амино] -4- (морфолин-4-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2-метокси-4- (4-метилпиперазин-1-ил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -5- (4-метилпиперазин-1-ил) -3- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин-2-карбоксамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -6- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) пиридин-3-карбоксамид;

1- [4- { [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил} -3- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензил] пиперидин;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2-метоксиэтил) (метил) амино] метил} -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (пирролидин-1-илметил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (морфолин-4-илметил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

4- (азетидин-1-илметил) -N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (4-метил-пиперазин-1-илметил) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- { [(2S) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] метил} бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- (морфолин-4-илметил) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2-фтор-5- ((S) -2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил) -бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2R) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил} бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2S) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил} бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [4- (пирролидин-1-ил) пиперидин-1-ил] карбонил} бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2S) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил} -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [(2R) -2- (пирролидин-1-илметил) пирролидин-1-ил] карбонил } -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N¹- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -N⁴- [2- (диметиламино) этил] -N⁴-метил-2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензол-1, 4-дикарбоксамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [4- (пропан-2-ил) пиперазин-1-ил] карбонил } -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N¹- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -N⁴- [2- (диметиламино) этил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензол-1, 4-дикарбоксамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- [(4-метилпиперазин-1-ил) карбонил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- { [4- (диметиламино) пиперидин-1-ил] карбонил } -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N¹- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -N⁴- (1-метилпиперидин-4-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензол-1, 4-дикарбоксамид;

N- [5- (2-метил-5-фторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

4- (4-метилпиперазин-1-ил) -N- [5- (пиридин-3-илметил) -1H-индазол-3-ил] -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) бензамид;

N- [5-бензил-1H-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-пиран-4-иламино) -бензамид;

4- { [2- { [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] карбамоил } -5- (4-метилпиперазин-1-ил) фенил] амино } пиперидин-1-этилкарбоксилат;

N- [5- (3, 5-дифторбензил) -1H-индазол-3-ил] -4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (пиперидин-4-иламино) бензамид;

5- (3, 5-дифторбензил) -3- ({ [4- (4-метилпиперазин-1-ил) -2- (тетрагидро-2H-пиран-4-иламино) фенил] карбонил } амино) -1H-индазол-1-этилкарбоксилат;

N- [5- (3, 5-дифтор-бензил) -1H-индазол-3-ил] -2- ((S) -2- метокси-1-метил-этиламино) -4- (4-метилпиперазин-1-ил) -бензамид;

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[(2R)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[[2R)-1-метилпирролидин-2-ил]метокси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-[[3R)-1-метилпирролидин-3-ил]окси]-2-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)бензамид;

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-[[2R)-2-(пирролидин-1-илметил)пирролидин-1-ил]метил]бензамид, и

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-2-фтор-5-((R)-2-пирролидин-1-илметил-пирролидин-1-карбонил)-бензамид;
предпочтительное соединение по изобретению:

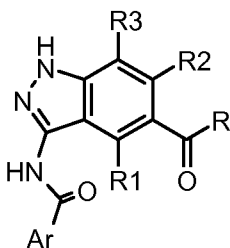
N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид.

9. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, по пп. 1-7, представляющее собой:

N-[5-(3,5-дифторбензил)-1H-индазол-3-ил]-4-(4-метилпиперазин-1-ил)-2-(тетрагидропиран-4-иламино)-бензамид.

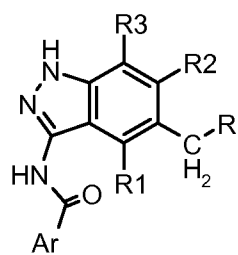
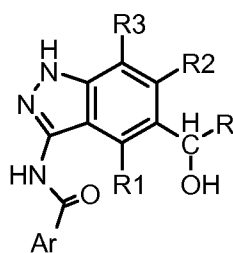
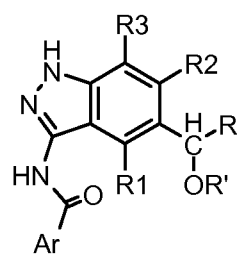
10. Способ получения соединения формулы (I) по п.1, отличающийся тем, что способ включает:

i) восстановление карбонильного соединения формулы (II):



(II)

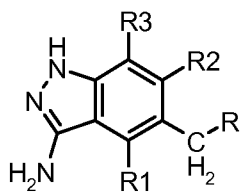
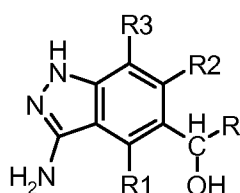
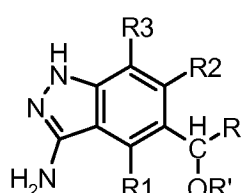
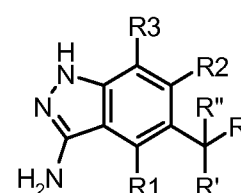
в которой Ar, R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные в п.1, с получением соединения формулы (I_A), (I_B) или (I_C):

(I_A)(I_B)(I_C)

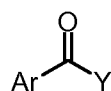
в которой Ar, R, R₁, R₂, R₃ и R' имеют значения, определенные в п.1;

или

i') введение в реакцию соединения формулы (III_A), (III_B), (III_C) или (III_D):

(III_A)(III_B)(III_C)(III_D)

в которой R, R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные в п.1, с соединением формулы (IV):

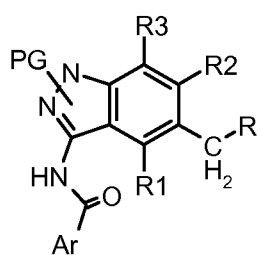
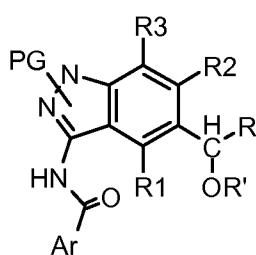
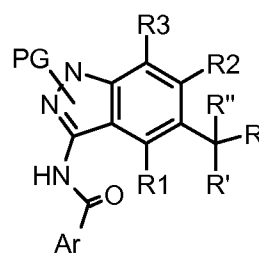


(IV)

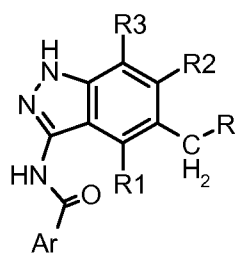
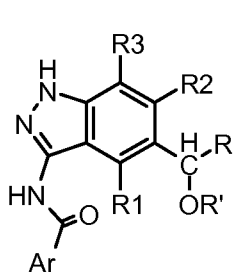
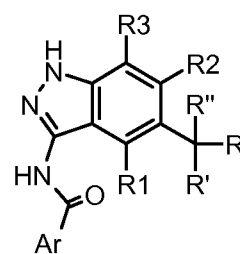
в которой Ar имеет значения, определенные в п.1, и Y обозначает гидроксигруппу или подходящую удаляемую группу, такую как галоген, с получением соединения формулы (I) по п.1;

или

i'') удаление защитной группы из соединения формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D):

(XXII_A)(XXII_C)(XXII_B)

в которой Ar, R, R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные в п.1, и PG обозначает подходящую защитную группу, такую как бензил, п-метоксибензил, о,п-диметоксибензил или трифенилметил, с получением соединения формулы (I_A), (I_C) или (I_D):

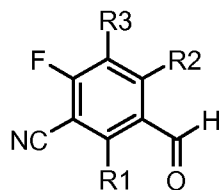
(I_A)(I_C)(I_B)

в которой Ar, R, R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные в п.1,

в случае необходимости разделение полученного соединения на отдельные изомеры, превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I), и/или в фармацевтически приемлемую соль, если желательно.

11. Способ получения соединения формулы (I_A), (I_B) или (I_C) по п.10, отличающийся тем, что соединение формулы (II) по п.1, получают согласно следующим стадиям:

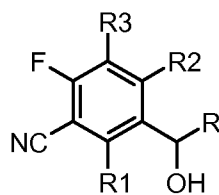
а) введение соединения формулы (XII):



(XII)

в которой R₁, R₂ и R₃ имеют значения, определенные в п.10,

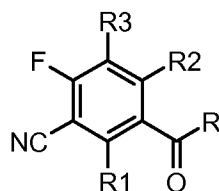
в реакцию с металлоорганическим соединением формулы RMgZ (XIII), а именно, реактивом Гриньяра, в котором R имеет значения, определенные в п.10, и Z обозначает галоген, с получением соединения формулы (XI):



(XI)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше;

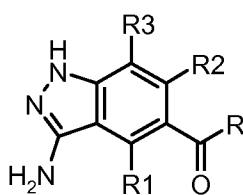
b) окисление полученного соединения формулы (XI) с получением соединения формулы (X):



(X)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше;

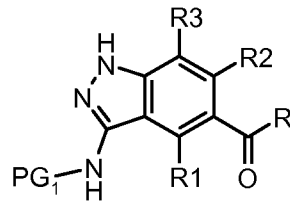
c) введение полученного соединения формулы (X) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (IX):



(IX)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше;

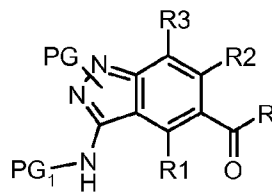
d) защита соединения формулы (IX) с получением соединения формулы (VIII):



(VIII)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше, и PG₁ обозначает подходящую защитную группу, такую как трифторацетил;

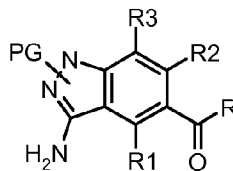
е) защита полученного соединения формулы (VIII) с получением соединения формулы (VII):



(VII)

в которой R, R1, R2, R3, PG и PG₁ имеют значения, определенные выше;

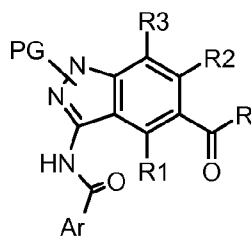
ф) удаление защитной группы PG₁ из полученного соединения формулы (VII) с получением соединения формулы (VI):



(VI)

в которой R, R1, R2, R3 и PG имеют значения, определенные выше;

г) введение полученного соединения формулы (VI) в реакцию с соединением формулы (IV) по п.10 с получением соединения формулы (V):



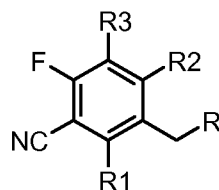
(V)

в которой Ar имеет значения, определенные в п.10, и R, R1, R2, R3 и PG имеют значения, определенные выше;

h) удаление защитной группы из полученного соединения формулы (V) с получением соединения формулы (II) как определено выше.

12. Способ получения соединения формулы (I_A) по п.10, отличающийся тем, что соединение формулы (III_A) по п.10 получают согласно следующим стадиям:

j) восстановление соединения формулы (XI) по п.11, в присутствии подходящего реактива, такого как, например, NaI и Me₃SiCl, с получением соединения формулы (XIV):

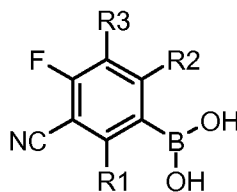


(XIV)

в которой R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные в п.10;

или

k) введение соединения бороновой кислоты формулы (XV):



(XV)

в которой R1, R2 и R3 имеют значения, определенные выше, в реакцию с соединением формулы (XVI):



(XVI)

в которой R имеют значения, определенные в п.10, и W обозначает атом галогена, такой как бром или йод, или подходящую удаляемую группу, такую как сульфонаты, такие как метансульфонат или трифторметансульфонат, или фосфаты в присутствии подходящего катализатора, такого как катализатор на основе палладия, с получением соединения формулы (XIV) как определено выше;

l) введение полученного соединения формулы (XIV) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_A) по п.10.

13. Способ получения соединения формулы (I_B) по п.10, отличающийся тем, что соединение формулы (III_B) по п.10 получают согласно способу, который включает:

l') введение соединения формулы (XI) по п.11 в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_B) по п.10.

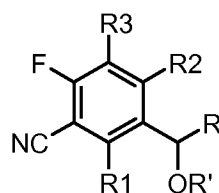
14. Способ получения соединения формулы (I_C) по п.10, отличающийся тем, что соединение формулы (III_C) по п.10 получают согласно способу, который включает:

m) введение соединения формулы (XI) по п.11 в реакцию с электрофильным алкилирующим агентом формулы (XVIII):



(XVIII)

в которой R' имеет значения, определенные в п.10, и W обозначает атом галогена, такой как хлор, бром или йод, или подходящую удаляемую группу, такую как сульфонаты, такие как метансульфонат или трифторметансульфонат, с получением соединения формулы (XVII):

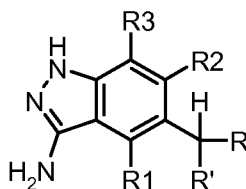


(XVII)

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные в п.10;

л''') введение полученного соединения формулы (XVII) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_C) по п.10.

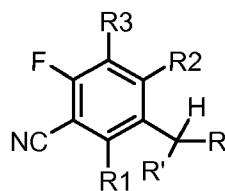
15. Способ получения соединения формулы (I_D), по п.10, отличающийся тем, что соединение формулы (III_{D1}), в которой R'' обозначает водород, имеющее формулу:

(III_{D1})

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные в п.10, получают согласно следующим стадиям:

п) введение соединения формулы (XIV), определенной в п.12, в реакцию с соединением формулы (XVIII) по п.14;

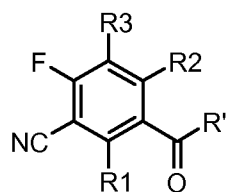
л''''') введение полученного соединения формулы (XIX_{D1}):

(XIX_{D1})

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше, в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_{D1}) как определено выше;

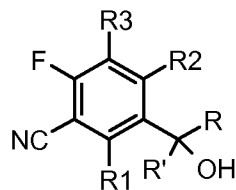
или

о) введение соединения формулы (XXI):



(XXI)

в которой R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные в п.10, в реакцию с соединением формулы (XIII) по п.11, с получением соединения формулы (XX):

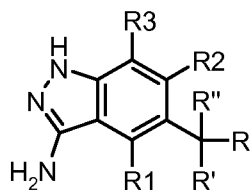


(XX)

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные выше;

р) восстановление полученного соединения формулы (XX) с получением соединения формулы XIX_{D1}, как определено выше.

16. Способ получения соединения формулы (I_D) по п.10, отличающийся тем, что соединение формулы (III_{D2}), в которой R'' имеет значения, определенные в п.10, за исключением водорода, имеющее формулу:

(III_{D2})

в которой R, R1, R2, R3 и R' имеют значения, определенные в п.10, получают согласно следующим стадиям:

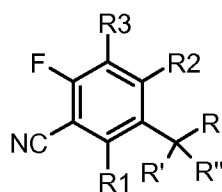
q) введение соединения формулы (XIX_{D1}) по п.15, в реакцию с электрофильным алкилирующим агентом формулы (XXIII):



(XXIII)

в которой R'' имеет значения, определенные в п.10, и W

имеет значения, определенные в п.14, с получением соединения формулы (XIX_{D2}):

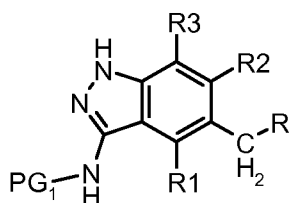
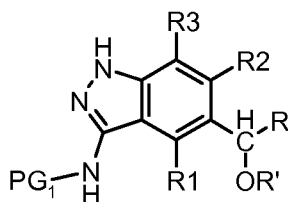
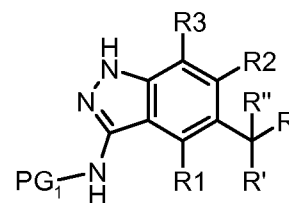
(XIX_{D2})

в которой R, R₁, R₂, R₃ и R' имеют значения, определенные выше, и R'' имеет значения, определенные выше, за исключением водорода;

1^{iv}) введение полученного соединения формулы (XIX_{D2}) в реакцию с гидратом гидразина с получением соединения формулы (III_{D2}), как определено выше.

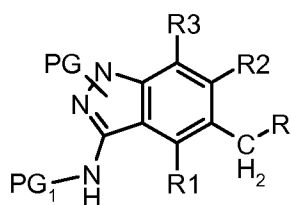
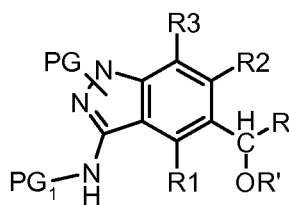
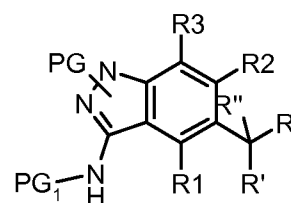
17. Способ получения соединения формулы (I_A), (I_C) или (I_D) по п.10, отличающийся тем, что соединение формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D) по п.10 получают согласно следующим стадиям:

r) защита соединения формулы (III_A), (III_C) или (III_D) по п.10 с получением соединения формулы (XXIV_A), (XXIV_C) или (XXIV_D):

(XXIV_A)(XXIV_C)(XXIV_D)

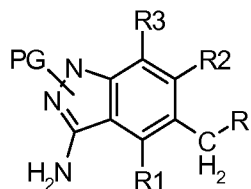
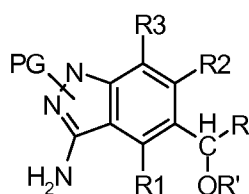
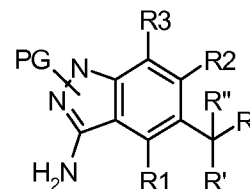
в которой R, R₁, R₂, R₃, R' и R'' имеют значения, определенные в п.10, и PG₁ имеет значения, определенные в п.11;

s) защита полученного соединения формулы (XXIV_A), (XXIV_C) или (XXIV_D) с получением соединения формулы (XXV_A), (XXV_C) или (XXV_D):

(XXV_A)(XXV_C)(XXV_D)

в которой R, R₁, R₂, R₃, R', R'' и PG₁ имеют значения, определенные выше, и PG имеет значения, определенные в п.10;

t) удаление защитной группы PG₁ из полученного соединения формулы (XXV_A), (XXV_C) или (XXV_D) с получением соединения формулы (XXVI_A), (XXVI_C) или (XXVI_D):

(XXVI_A)(XXVI_C)(XXVI_D)

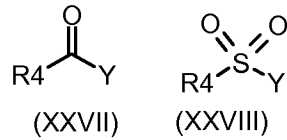
в которой R, R₁, R₂, R₃, R', R'' и PG имеют значения, определенные выше;

u) введение в реакцию полученного соединения формулы (XXVI_A), (XXVI_C) или (XXVI_D) с соединением формулы (IV) по п.10 с получением соединения формулы (XXII_A), (XXII_C) или (XXII_D) как определено выше.

18. Способ получения соединения формулы (I) по п.10, отличающийся тем, что возможное превращение соединения формулы (I) в другое соединение формулы (I) осуществляют одной или более следующих реакций:

.) восстановление соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NO₂, с получением соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой NH₂;

..) ацилирование соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NH₂, реакцией с соединением формулы (XXVII) или (XXVIII),



в которой R4 имеет значения, определенные в п.10, и Y имеет значения, определенные в п.10, с последующим селективным удалением защитной группы от ацильной группы на пиразольном кольце с получением соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой остаток NHCOR4 или NHSO₂R4, причем R4 имеет значения, определенные в п.10;

...) введение соединения формулы (I), в которой Ar обозначает замещенный арил, и один из заместителей представляет собой NH₂, в реакцию с подходящим альдегидом или кетоном в присутствии восстановителя с получением соединения формулы (I), в которой такой заместитель представляет собой группу NR₅R₆, причем один из R₅ или R₆ обозначает водород, а другой обозначает в случае необходимости дополнительно замещенный прямой или разветвленный C₁-C₆ алкил, C₃-C₆ циклоалкил, гетероциклический алкил, арил, R₈R₉N-C₂-C₆ алкил, R₈O-C₂-C₆ алкил, причем R₈ и R₉ имеют значения, определенные в п.1.

19. Способ лечения заболевания, вызванного и/или связанного с дисрегулированной активностью протеинкиназы, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения формулы (I) по п.1.

20. Способ по п.19 лечения заболевания, вызванного и/или связанного с дисрегулированной киназной активностью Aurora 2, IGF-1R или ALK.

21. Способ по п.20 лечения заболевания, вызванного и/или связанного с дисрегулированной активностью ALK.

22. Способ по п.19, в котором заболевание выбрано из группы, состоящей из рака и пролиферативных нарушений.

23. Способ по п.22, в котором рак выбран из группы, состоящей из карциномы, плоскоклеточного рака, гематопоэтических опухолей миелоидного или лимфоидного происхождения, опухолей мезенхимального происхождения, опухолей центральной и периферической нервной системы, меланомы,

семиномы, тератокарциномы, остеосаркомы, пигментной ксеродермы, кератокантом, фолликулярного рака щитовидной железы и саркомы Капоши.

24. Способ по п.22, в котором рак выбран из группы, состоящей из рака молочной железы, рака легкого, рака ободочной и прямой кишки, рака предстательной железы, рака яичника, рака эндометрия, рака желудка, светлоклеточного рака почки, увеальной меланомы, множественной миеломы, рабдомиосаркомы, саркомы Юинга, саркомы Капоши и медуллобластомы.

25. Способ по п.22, в котором рак представляет собой ALK+ Анапластические Крупноклеточные Лимфомы (ALCL) или другие показания, в которых может играть роль активность ALK, такие как нейробластома, рабдомиосаркома, глиобластома, воспалительная миофибробластическая опухоль и некоторые меланомы, виды рака молочной железы, саркомы Юинга, ретинобластомы и виды немелкоклеточного рака легкого (NSCLC).

26. Способ по п.22, в котором пролиферативное нарушение выбрано из группы, состоящей из доброкачественной гиперплазии предстательной железы, семейного аденоматоза, полипоза, нейрофиброматоза, псориаза, атеросклероза и состояний, в которых участвует пролиферация гладкомышечных клеток сосудов или образование неоинтимы, таких как рестеноз после пластической операции на сосудах или хирургии, легочный фиброз, артрит, гломерулонефрит, ретинопатия, включая диабетические и ретинопатии новорожденных, и возрастной дегенерации желтого пятна, заболевания сосудистого трансплантата, такого как после трансплантации сосуда или органа, акромегалии и нарушений, вторичных по отношению к акромегалии, а также других гипертрофических состояний, в которых участвует передача сигналов IGF/IGF-1R, таких как фиброзное заболевание легкого, патологии, связанные с хроническим или острым окислительным стрессом, или индуцированное гипероксией повреждение ткани, и метаболических нарушений, в которых участвуют повышенные уровни IGF или активность IGF-1R, таких как ожирение.

27. Способ по п.19, который обеспечивает ингибирование ангиогенеза и метастазирования опухоли.

28. Способ по п.19, дополнительно включающий применение к млекопитающему лучевой терапии или химиотерапии в комбинации с по меньшей мере одним цитостатическим или цитотоксическим средством.

29. Способ по п.19, в котором млекопитающее представляет собой человека.

30. Способ ингибирования активности ALK, который включает контактирование указанного рецептора с эффективным количеством соединения по п.1.

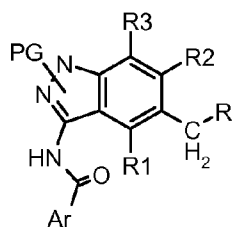
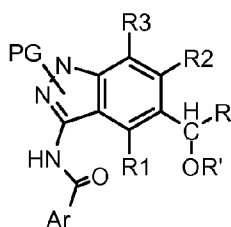
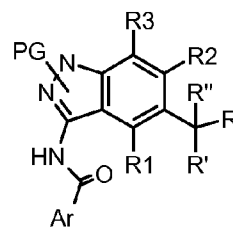
31. Фармацевтическая композиция, включающая терапевтически эффективное количество соединения формулы (I), или его фармацевтически приемлемой соли, по п.1, и по меньшей мере один фармацевтически приемлемый эксципиент, носитель и/или разбавитель.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, дополнительно содержащая одно или более химиотерапевтических средств.

33. Продукт или набор, включающий соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемую соль, как определено в п.1, или их фармацевтические композиции по п.31, и одно или более химиотерапевтических средств, в качестве комбинированного препарата для одновременного, раздельного или последовательного применения в противораковой терапии.

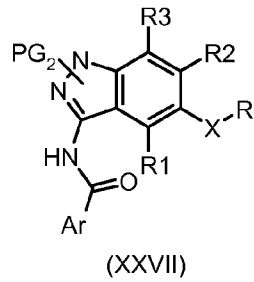
34. Соединение формулы (I), или его фармацевтически приемлемая соль, как определено в п.1, для применения в качестве лекарственного средства.

35. Промежуточное соединение формулы (XII_A), (XXII_C) или (XXII_D):

(XXII_A)(XXII_C)(XXII_D)

в которой Ar, R, R1, R2, R3, R' и R'' имеют значения, определенные в п.1, и PG имеет значения, определенные в п.10.

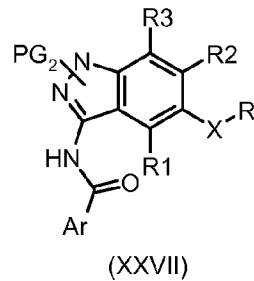
36. Соединение формулы (XXVII):



в которой Ar, R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные в п.1, и PG₂ обозначает этоксикарбонил или 2-метоксиэтилкарбонил.

37. Способ получения соединения формулы (XXVII) по п.36, отличающийся тем, что способ включает:

v) защиту соединения формулы (I) по п.1 с получением соединения формулы (XXVII):



в которой Ar, R, R1, R2 и R3 имеют значения, определенные в п.1, и PG₂ имеет значения, определенные в п.36.

По доверенности