

(19)



**Евразийское  
патентное  
ведомство**

(11)

**014470**

(13)

**B1**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации  
и выдачи патента: **2010.12.30**

**(21)** Номер заявки: **200870196**

**(22)** Дата подачи: **2007.01.17**

**(51)** Int. Cl. *C07D 209/10* (2006.01)  
*C07D 209/12* (2006.01)  
*C07D 209/14* (2006.01)  
*C07D 209/18* (2006.01)  
*C07D 209/24* (2006.01)  
*C07D 401/04* (2006.01)  
*C07D 403/04* (2006.01)  
*C07D 403/10* (2006.01)  
*C07D 405/04* (2006.01)  
*C07D 409/04* (2006.01)  
*C07D 409/14* (2006.01)  
*C07D 413/04* (2006.01)  
*C07D 417/04* (2006.01)  
*A61K 31/404* (2006.01)  
*A61P 35/00* (2006.01)

**(54) ИНДОЛСУЛЬФОНАМИДНЫЕ МОДУЛЯТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ПРОГЕСТЕРОНА**

**(31)** 60/761,637

**(32)** 2006.01.24

**(33)** US

**(43)** 2009.02.27

**(86)** PCT/US2007/060626

**(87)** WO 2007/087488 2007.08.02

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:

**ЭЛИ ЛИЛЛИ ЭНД КОМПАНИ (US)**

**(72)** Изобретатель:

**Блейш Томас Джон, Кларк Кристиан  
Александр, Додж Джеффри Алан, Джоунз  
Скотт Алан, Лопес Хосе Эдуардо, Лугар  
Чарльз Виллис III, Мюль Брайан Стефен,  
Ричардсон Тимоти Иво, Йи Ин Квонг, Юй  
Ко-Лун (US)**

**(74)** Представитель:

**Медведев В.Н. (RU)**

**(56)** WO-A-2005013976

US-A1-2003195244

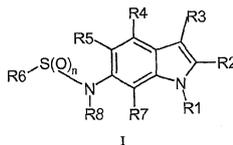
WO-A-0066554

**014470**

**B1**

**B1**

**(57)** Раскрыты соединения формулы I



где n равно 1 или 2 и R1, R2, R3, R4, R5, R6, R7 и R8 являются такими, как определено в данном описании, их получение, фармацевтические композиции и способы применения.

**014470**

### Область изобретения

Данное изобретение относится к области медицинской органической химии, фармакологии и медицины. Кроме того, данное изобретение относится к новым соединениям и способам, пригодным для лечения опухолей, гинекологических расстройств, а также связанных с ними симптомов и осложнений.

### Предпосылки изобретения

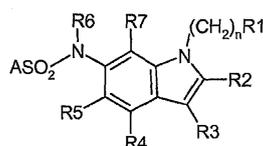
Лейомиомы представляют собой наиболее распространенные нераковые опухоли у женщин детородного возраста. Лейомиомы матки (или фибромиомы) рассматриваются как доброкачественные опухоли мышечной и соединительной ткани, которые развиваются в пределах или присоединены к стенке матки. Результаты ультразвукового исследования показывают, что более чем у 70% женщин развиваются фибромиомы к моменту достижения климактерического периода (Baird et al., Am. J. Obstet. Gynecol. 2005; 188: 100-107; и Cramer et al., Am. J. Clin. Pathol. 1990; 90: 435-438). Хотя не у всех женщин присутствуют симптомы, оправдывающие терапию, у значительного количества женщин развиваются умеренные или тяжелые симптомы, включая аномальные маточные кровотечения, чувство давления и боль в тазовой области, а также репродуктивная дисфункция.

Существующие возможности лечения включают хирургическое вмешательство, например гистерэктомию и миомэктомию. Менее агрессивные процедуры включают эмболизацию маточной артерии и термоабляционную коагуляцию. Медикаментозная терапия включает лечение гормонами. В настоящий момент единственный одобренный FDA (Управлением по контролю за продуктами и медикаментами США) вид гормональной терапии заключается в применении агониста GnRH (гонадотропин-высвобождающий гормон) до хирургического вмешательства (Walker and Stewart, Science, 2005; 308: 1589-1592). Терапия агонистом GnRH часто ограничивается 1-3 месяцами из-за значительного снижения плотности костной ткани, которая при длительном применении приводит к остеопорозу. В дальнейшем размеры миом, леченных агонистом GnRH, часто возвращаются до предоперационных в пределах нескольких недель после прекращения терапии. Поэтому такое лечение часто применяется для уменьшения размеров миомы, которое позволяет женщине подготовиться к возможному хирургическому удалению (Stewart, Lancet, 2001; 357: 293-298).

Такие схемы вызывают нежелательные последствия для женщин, которые желают зачать ребенка позже. Очевидно, что гистерэктомию делает невозможным зачатие ребенка в будущем, и другие виды хирургического лечения также подвергают пациентку риску, в том числе разрыв матки и рецидивирующие фибромиомы. Медикаментозное лечение также может вызывать существенные побочные эффекты. Например, агонисты GnRH создают в организме условия, в высокой степени сходные с условиями климактерического периода, которые сопровождаются такими побочными эффектами, как приливы, сухость влагалища и, как отмечалось выше, снижение плотности костной ткани. Эти и другие проблемы подчеркивают существующую необходимость в лечении и облегчении гинекологических расстройств, таких как миомы вообще, более конкретно, но не исключительно, лейомиомы, а также эндометриоз, и сопровождающих их симптомов.

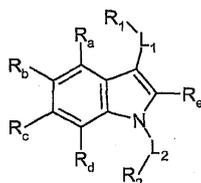
В качестве еще одной предпосылки следующие ссылки описывают индолные или индолиновые структуры и их терапевтическое применение.

Merse et al. в WO 2005/013976 раскрывают производные индол-6-сульфонамида следующей формулы, замещенные, как описано в описании



которые заявлены как пригодные в качестве модуляторов 5-HT-6.

Hsieh et al. в US 6933316 раскрывают индолные соединения приведенной ниже формулы, замещенные, как описано в описании



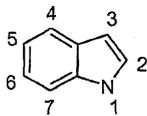
которые заявлены как обладающие противораковой активностью с действием, направленным на полимеризацию/деполимеризацию микротрубочек.

Приведенные выше ссылки не описывают эффективного лечения аномального роста ткани или соединений, пригодных в качестве лигандов рецептора прогестерона. Кроме того, описанные соединения демонстрируют одну или более нежелательных характеристик, в том числе низкую биодоступность, низкую аффинность связывания с прогестероном, неспецифическое связывание с рецепторами гормонов вообще, т.е. отсутствие специфического связывания с рецептором прогестерона (PR), и неэффективные или демонстрируют низкую эффективность в лечении опухолей в целом и более конкретно - неэффек-

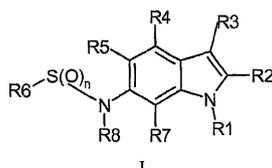
тивны или демонстрируют низкую эффективность в лечении миом, лейомиом и эндометриоза. Таким образом, по-прежнему существует потребность в эффективных соединениях и способе(ах) лечения опухолей, гинекологических расстройств и связанных с ними осложнений. Данное изобретение направлено на удовлетворение такой потребности.

#### Краткое описание изобретения

Если не указано другое, в настоящем изобретении будет использоваться следующая система нумерации для ядра индола, показанного ниже



В данном изобретении предлагается соединение формулы I

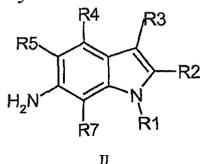


где n равно 1 или 2 и R1-R8 описаны в данном описании.

Для целей данного изобретения предпочтительные соединения по настоящему изобретению представляют собой селективные модуляторы рецептора прогестерона (SPRM).

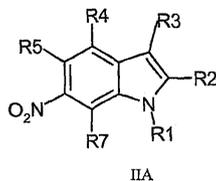
В другой форме настоящее изобретение также предлагает фармацевтическую композицию, содержащую соединение формулы I, определенное выше, и один или более из следующего: носитель, разбавитель и эксципиент.

Настоящее изобретение также предлагает способ получения соединения формулы I. В одной форме способ включает сочетание соединения формулы II

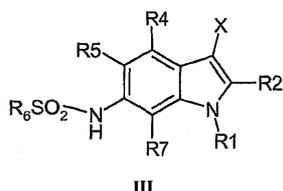


с основанием и  $R_6SO_2Cl$ .

Такой способ может также включать восстановление нитрогруппы в соединении формулы IIА до амина



В другой форме способ включает замену галогена (X) в положении 3 индола в формуле III



необязательно замещенным арилом, необязательно замещенным гетероарилом или необязательно замещенной группой бициклического арила или бициклического гетероарила.

Такой способ может включать на первой стадии замещение галогена более реакционноспособной уходящей группой, такой как группа диоксборолана, образованная, например, из бис-(пинаколят)дибора.

В другой форме настоящее изобретение предлагает способ модулирования активности рецептора прогестерона и/или лечения заболеваний, опосредованных модуляцией активности рецептора прогестерона у млекопитающего, в том числе негуманоидного млекопитающего и человека (более конкретно женского пола). Способ включает введение пациенту терапевтически эффективной композиции, содержащей соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, сольват, энантиомер, рацемат, диастереомер или смесь диастереомеров. В предпочтительном варианте способ включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, энантиомера, рацемата, диастереомера или смеси диастереомеров, демонстрирующих высокую степень селективности связывания с рецептором прогестерона (PR). В более предпочтительном варианте вводимые соединения демонстри-

руют селективность связывания с рецептором прогестерона, которая приблизительно в  $\geq 5$  раз превышает селективность связывания с рецептором андрогена (AR), рецептором глюкокортикоида (GR) и рецептором минералокортикоида (MR), по результатам сравнения индивидуальных значений  $IC_{50}$  или значения  $K_i$ , полученных в соответствующих анализах связывания. В другом предпочтительном варианте способ включает введение соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, энантиомера, рацемата, диастереомера или смеси диастереомеров, способных или выбранных таким образом, чтобы оказывать действие агониста PR, действие антагониста PR, действие частичного агониста PR или действие частичного антагониста PR или обеспечивать комбинацию этих эффектов.

Еще в одной форме настоящее изобретение предлагает способ лечения или облегчения влияния одного или более из следующего: опухолей; новообразований; миомы (миом); лейомиом (фибромиомы матки); эндометриоза (аденомиоза); послеоперационных спаек брюшины; гиперплазии эндометрия; синдрома поликистоза яичников; карцином и аденокарцином матки, яичника, молочной железы, ободочной и прямой кишки и предстательной железы; бесплодия; для контроля фертильности; женской сексуальной функции; других гинекологических или менструальных синдромов, таких как аномальные или дисфункциональные кровотечения, аменорея, меноррагия, гиперменорея и дисменорея; или патологических осложнений перечисленных выше расстройств/синдромов у млекопитающего, в том числе негуманоидного млекопитающего и человека (более конкретно женского пола).

В другой форме настоящее изобретение предлагает способ лечения эндометриоза или симптомов и патологических осложнений эндометриоза.

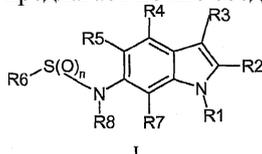
В другой форме настоящее изобретение предлагает способ лечения или облегчения влияния гинекологических или менструальных расстройств у млекопитающего путем введения указанному млекопитающему терапевтически эффективной дозы соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, сольвата, энантиомера, рацемата, диастереомера или смеси диастереомеров.

Еще в одной форме настоящее изобретение предлагает применение соединения для производства лекарственного средства для лечения или облегчения влияния одного или более из лейомиом, эндометриоза и дисфункциональных кровотечений.

Настоящее изобретение также предлагает комбинированную терапию, вводимую в виде параллельной, последовательной или прерывистой схемы лечения, включая соединение формулы I и один или более из селективных модуляторов рецептора эстрогена (SERM), эстрогена, агонистов ER, антагонистов ER, селективных модуляторов рецептора андрогена (SARM), агонистов гонадотропин-высвобождающего гормона (GnRH), антагонистов, прогестерона (P4), прогестинов, а также других агонистов и модуляторов PR.

### Подробное описание изобретения

В одной форме данное изобретение предлагает новые соединения формулы I



где n равно 1 или 2;

R1 выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гидроксиалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-цианоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиларила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилгетероарила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилдициклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилгетероциклила, гетероциклила, арила, гетероарила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-O-R<sub>9</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-C(S)R<sub>9</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, -SO<sub>n</sub>R<sub>11</sub>, где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, перечисленных по отдельности или в комбинации с алкильным фрагментом, необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-цианоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкенила, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-NO<sub>2</sub>, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкила, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)R<sub>12</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)OR<sub>12</sub>, C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, C(S)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>9</sub>)C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)C(O)OR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -C=N-OR<sub>10</sub> и -цикло-CN<sub>4</sub>R<sub>9</sub>; при условии, что арил и гетероарил не являются исключительно ди- или тризамещенными алкоксизаместителями;

R2 выбран из H, галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>-циклоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкинила;

R3 выбран из необязательно замещенного арила, необязательно замещенного гетероарила или необязательно замещенного бициклического гетероарила, где замещенный арил, замещенный гетероарил и бициклический гетероарил замещены 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -OH, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-цианоалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкенила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинила, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-NO<sub>2</sub>, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкила, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-NH<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)R<sub>12</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)OR<sub>12</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -C(S)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, S(O)<sub>n</sub>R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>9</sub>)C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)C(O)OR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>R<sub>13</sub>,

$-N(R_{12})S(O)_nNR_{12}R_{13}$ ,  $-C=N-OR_{10}$  и  $-цикло-CN_4R_9$ ;

каждый из  $R_4$ ,  $R_5$  и  $R_7$  независимо выбран из H, галогена,  $-OH$ ,  $-CN$ ,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -галогеналкила,  $C_2-C_4$ -алкенила,  $C_2-C_4$ -алкинила,  $-O-C_1-C_4$ -алкила,  $-O-C_1-C_4$ -галогеналкила;

$R_6$  выбран из  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -галогеналкила,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_3-C_8$ -циклоалкила,  $C_1-C_6$ -алкилциклоалкила, гетероциклила,  $C_1-C_3$ -алкилгетероциклила, фенила,  $C_1-C_3$ -алкилгетероарила,  $C_0-C_3$ -алкил- $NR_9R_{10}$  и  $-N(H)C(O)R_9$ , где каждый из циклоалкила, гетероциклила, фенила и гетероарила, перечисленных по отдельности или в комбинации с алкильным фрагментом, необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ , оксо,  $C_1-C_3$ -алкила,  $C_1-C_3$ -галогеналкила,  $C_1-C_3$ -цианоалкила,  $C_2-C_3$ -алкенила,  $C_0-C_3$ -алкил- $NO_2$ ,  $-O-C_1-C_3$ -алкила и  $C_1-C_3$ -гидроксиалкила;

$R_8$  выбран из H,  $C_1-C_4$ -алкила;

$R_9$  независимо выбран из H,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -галогеналкила,  $C_0-C_6$ -алкилгетероциклила,  $C_1-C_6$ -алкилциклоалкила;  $C_1-C_6$ -алкиларила,  $C_0-C_6$ -алкилгетероарила,  $C_1-C_6$ -гидроксиалкила,  $C_2-C_6$ -алкенила,  $C_3-C_8$ -циклоалкила;

$R_{10}$  выбран из H,  $C_1-C_6$ -алкила и  $C_3-C_8$ -циклоалкила;

$R_{11}$  выбран из  $C_1-C_6$ -алкила,  $-NR_9R_9$ ,  $C_0-C_6$ -алкилциклоалкила, арила, гетероарила, где арильные и гетероарильные группы необязательно замещены 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-CN$  и  $-O-C_1-C_3$ -алкила;

$R_{12}$  и  $R_{13}$  независимо выбраны из H,  $C_1-C_6$ -алкила,  $C_1-C_6$ -галогеналкила,  $C_1-C_6$ -алкилциклоалкила;  $C_1-C_6$ -алкиларила,  $C_0-C_6$ -алкилгетероарила,  $C_1-C_6$ -гидроксиалкила,  $C_2-C_6$ -алкенила и  $C_3-C_8$ -циклоалкила; или их фармацевтически приемлемую соль.

В одной форме более предпочтительные группы  $R_1$  включают  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -алкенил,  $C_1-C_6$ -алкинил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $C_3-C_8$ -циклоалкил,  $C_1-C_6$ -алкилциклоалкил, арил,  $C_1-C_6$ -алкиларил, гетероарил,  $C_1-C_6$ -алкилгетероарил,  $C_1-C_6$ -алкилгетероциклил,  $-SO_nR_{11}$  и  $C_1-C_6$ -алкил-S- $R_9$ , где каждый из циклоалкила, гетероциклила, арила и гетероарила, перечисленных по отдельности или в комбинации с алкильным фрагментом, необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1-C_3$ -алкила,  $C_1-C_3$ -галогеналкила и  $C_1-C_3$ -гидроксиалкила.

В другой форме предпочтительные  $R_1$  группы включают гетероциклил,  $C_1-C_6$ -алкилгетероциклил, арил,  $C_1-C_6$ -алкиларил, гетероарил и  $C_1-C_6$ -алкилгетероарил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1-C_3$ -алкила,  $C_1-C_3$ -галогеналкила и  $C_1-C_3$ -гидроксиалкила.

Более предпочтительные группы  $R_3$  включают бензо[1,3]диоксол, бензофуранил, бензо[1,2,5]тиадиазолил, бензотиофенил, хромен-2-онил, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинил, 2,3-дигидробензофуранил, 2,3-дигидро-1H-индолил, 1,3-дигидробензимидазол-2-онил, 1,3-дигидроиндол-2-онил, фуранил, индан-1-онил, индазолил, изобензофуран-1-онил, изоксазолил, нафталинил, фенил, пиразолил, пиридинил, пиримидил, пирролил, хинолинил, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинил, тиофенил, тиазолил, тетрагидрофуранил и тетрагидропиранил, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена,  $-CN$ ,  $-OH$ ,  $-NO_2$ ,  $C_1-C_3$ -алкила,  $C_1-C_3$ -галогеналкила,  $C_1-C_3$ -гидроксиалкила,  $-O-C_1-C_3$ -алкила,  $-C(S)NR_9R_9$ ,  $-C=N-OH$ ,  $-C=N-OR_{11}$  и  $C(O)R_{11}$ .

Более предпочтительные группы  $R_6$  включают  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -галогеналкил,  $C_1-C_6$ -алкилгетероциклил,  $C_3-C_8$ -циклоалкил,  $C_1-C_6$ -алкилциклоалкил,  $C_2-C_6$ -алкенил, гетероциклил и  $C_0-C_6$ -алкил- $NR_9R_{10}$ . Более предпочтительно группы  $R_6$  включают  $C_1-C_6$ -алкил,  $C_1-C_6$ -алкилциклоалкил и гетероциклил.

Настоящее изобретение также охватывает лечение и облегчение незлокачественных состояний, таких как миомы, лейомиомы (фибромиомы матки), эндометриоз (аденомиоз), послеоперационные спайки брюшины и гиперплазия эндометрии или их патологические последствия.

Настоящее изобретение также включает лечение и/или облегчение бесплодия; контроль фертильности; лечение и/или облегчение женской сексуальной дисфункции и гинекологических или менструальных расстройств или синдромов, таких как аномальные или дисфункциональные кровотечения, аменорея, меноррагия, гиперменорея и дисменорея, или патологические последствия перечисленных болезней, расстройств и/или синдромов.

Настоящее изобретение также включает лечение и/или облегчение злокачественных состояний, таких как карциномы и аденокарциномы яичника, молочной железы, ободочной и прямой кишки и предстательной железы или патологические последствия перечисленных заболеваний, расстройств и/или синдромов.

Термин "модуляция" включает, не ограничиваясь ими, повышающее регулирование, понижающее регулирование, ингибирование, агонизм, антагонизм рецептора, необходимый для обеспечения экспрессии гена и соответствующих биологических последствий такого вмешательства.

Выражение "заболевания, связанные с модуляцией рецептора" или "заболевания, опосредованные активностью рецептора" обозначает какое-либо физиологическое расстройство любого происхождения, реакцию на введение модулятора рецептора, такого как агонист, антагонист, частичный агонист или частичный антагонист, а также их смеси.

В структурах, показанных в данном описании, следующее обозначение указывает на атом или точку присоединения показанной группы к остальной части молекулы



Общие химические термины, используемые для характеристики описанных соединений, имеют обычное значение. Например, термин "C<sub>1-6</sub>-алкил", или "(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-алкил", или "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" обозначает неразветвленную или разветвленную алифатическую цепь, содержащую 1-6 атомов углерода. Если не указано иное, термин "алкил" обозначает C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил. Если конкретно не указано иное, атом углерода алкильной группы присоединен к остальной части молекулы, на которую сделана ссылка. При использовании в комбинации с заместителем алкильная группа может представлять собой алкиленовую группу, присоединяющую заместитель к остальной части молекулы, на которую сделана ссылка.

Термин "C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" обозначает алкильную группу, как указано выше, однако, если используется термин C<sub>0</sub>, алкильная группа отсутствует. В этом варианте остальные группы(а) присоединены непосредственно к остальной части молекулы, на которую сделана ссылка, без промежуточной алкиленовой группы.

Термины "алкенил" и "алкинил", например C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенильная группа (или C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкинильная группа), в данном описании означают, что соответствующие группы могут включать 1, 2 или 3 двойные связи (или тройные связи). Если в группе присутствует более чем одна двойная или тройная связь, двойные и тройные связи могут быть сопряженными или не сопряженными.

Изобретение также предусматривает, что термины "C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил", "C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенил" и подобные термины также включают указанный алкил или алкенил или подобный фрагмент, который может быть хиральным, регио- или стереоизомерным. Такие хиральные, или регио-, или стереоизомерные фрагменты как заместители также включены в настоящее изобретение.

Термин "циклоалкил" в данном описании обозначает циклический фрагмент C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, содержащий только атомы углерода в кольце, где к каждому атому углерода в кольце присоединено соответствующее количество атомов водорода или он необязательно замещен одним или более заместителями, как описано в данном описании. Понятно, что термин также подразумевает, что кольцо может содержать одну или более двойных углерод-углеродных связей.

Термин "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклический" обозначает 5-10-членную моно- или конденсированную бициклическую систему колец, которые могут быть насыщенными или частично ненасыщенными, и могут содержать 1-5 гетероатомов.

Термин "гетероатом" в данном описании обозначает атом, выбранный из N, S или O. Гетероцикл, гетероциклил или гетероциклические кольца необязательно могут быть замещены при атомах углерода, азота или атоме(ах) серы в кольце, если не определено иное, одним или более заместителями из приведенного ниже перечня. Гетероциклическое кольцо присоединено к соединению или субструктуре, на которые сделана ссылка. В одной форме предпочтительными являются моногетероциклические кольца. В другой форме предпочтительные гетероциклические группы включают бензотиофен, диоксидан, гексаметиленимино, индолил, изохинолил, морфолино, пиперидинил, пиридинил, пирролидинил, хинолил, тетразолил и тиоморфолино. Как вывод, термин "алкилгетероциклический" или "алкилгетероцикл" означает, что алкильная группа присоединена к гетероциклу и точкой прикрепления к остальной части молекулы или субструктуры, на которую сделана ссылка, является алкильная группа (или алкиленовая группа).

Термин "галогеналкил" в данном описании обозначает алкильную группу (как отмечалось выше), замещенную одним или более атомами галогена, выбранными из F, Br, Cl и I. В выбранных формах настоящего изобретения предпочтительными являются дифторалкильные, например, дифторметильные группы, -CHF<sub>2</sub>.

Термин "гидроксиалкил" в данном описании обозначает алкильную группу, замещенную одной или более гидроксильными группами, где к углеродному атому алкильной группы присоединена молекула, на которую делается ссылка, или ее часть.

Термин "алкокси" или "-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил" в данном описании обозначает алкильную группу, присоединенную к молекуле, на которую делается ссылка, или ее части через атом кислорода.

Термины "арил" или "необязательно замещенный арил" обозначают циклический ароматический фрагмент. Примеры арильных фрагментов включают моноциклические или бициклические конденсированные кольца, такие как, не ограничиваясь ими, фенил, нафталин, фенантрен, антрацен и т.п. Если арильный фрагмент является замещенным, он может содержать один или более заместителей, приведенных в списке ниже.

Термины "фенил" или "необязательно замещенный фенил" обозначают ароматический фрагмент, содержащий 6 атомов углерода в кольце с соответствующим количеством водородных атомов. Необязательно замещенный фенильный фрагмент может содержать один или более заместителей, приведенных в списке ниже, которые присоединены к углеродным атомам кольца.

Термин "алкиларил" обозначает алкильный фрагмент, замещенный арильной группой (как изложено выше). Например, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиларил указывает на то, что арильная группа присоединена к фрагменту C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил (или алкиленовой группе) и что результирующий C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиларил присоединен к остальной части молекулы, на которую делается ссылка, через алкильный фрагмент (или алкиленовую группу). Бензил представляет собой предпочтительный алкиларильный фрагмент.

Термин "гетероарил" или "гетероароматический" обозначает замещенное или незамещенное 5-10-членное кольцо(ца), рассматривающееся как такие, которые имеют ароматический характер и содержат от 1 до 4 гетероатомов в кольце. Гетероарил или гетероароматические кольца в данном описании включают моноциклические или бициклические конденсированные системы колец. В настоящем изобретении для бициклической гетероарильной или гетероароматической конденсированной системы колец оба кольца не обязательно должны быть ароматическими. Например, бициклические бензоконденсированные кольца включены в определение гетероарильных и гетероароматических колец. Если не указано иное, ароматическое кольцо непосредственно присоединено к индольному соединению или субструктуре, на которую делается ссылка. Примеры гетероатомов включают O, S и N. Характерные примеры гетероарила включают, не ограничиваясь ими, бенздиоксолил, бензимидазолил, бензофурил, бензотиенил, фурил, имидазолил, имидазолидиноил, имидазопиридинил, индазолил, индолил, изотиазолил, изобензофуранил, изоксазолил, морфолинил, оксадиазолил, оксазолил, хинил, пиранил, пиразинил, пиразолил, пиридазинил, пиридил, пиримидинил, пирролидинил, пирролил, тетрагидрофуранил, тетрагидрохинолил, тетразолил, тиadiaзолил, тиазолил, триазинил, 1,2,3-триазолил, 1,2,4-триазолил, триазолонил, тиенил и их изомеры. Если не указано иное, гетероарильный или гетероароматический фрагмент, в том числе гетероатомы, могут быть замещены одним или более заместителями из приведенного ниже списка.

Если конкретно не указано иное, термин "необязательно замещенный" или "замещенный", который используется в связи с такими группами, как арил, гетероарил, циклоалкил и/или гетероцикл, обозначает группы, независимо от того, используются ли они отдельно или в сочетании с другой группой или фрагментом, и означает, что группа замещена одним или более заместителями, приведенными в данном списке - обычно, но исключительно путем замены одного или более атомов водорода. Заместители включают галоген, -CN, -OH, оксо(=O), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкил, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-цианоалкил, C<sub>2</sub>-C<sub>5</sub>-алкенил, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-NO<sub>2</sub>, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкил (или C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкокси), C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкил, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)R<sub>12</sub>, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)OR<sub>12</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -C(S)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>R<sub>12</sub>, -S(O)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>9</sub>)C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)C(O)OR<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>R<sub>13</sub>, -N(R<sub>12</sub>)S(O)<sub>n</sub>NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -C=N-OR<sub>12</sub>, -цикло-CN<sub>4</sub>R<sub>12</sub> (необязательно замещенный тетразол), где n=1 или 2 и где R<sub>12</sub> и R<sub>13</sub> независимо выбраны из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиларила, C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкилгетероарила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-гидроксиалкила, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>-алкенила и C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила. Предпочтительные заместители выбраны из группы, состоящей из F, Cl, -CN, -NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, -CF<sub>3</sub>, -CHF<sub>2</sub>, -CH<sub>2</sub>CN, C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>-алкенила, -C(O)R<sub>12</sub>, -C(O)OR<sub>12</sub>, -C(O)NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub>, -C(O)H, -CH<sub>2</sub>OR<sub>12</sub>, -OR<sub>12</sub>, -SR<sub>12</sub>, -NR<sub>12</sub>R<sub>13</sub> и -C=N-OR<sub>12</sub>.

Термин "пролекарства" описывает производные соединений по изобретению, которые содержат химически или метаболически отщепляемые группы и превращаются в результате сольволиза или при физиологических условиях в соединения по изобретению, которые обладают фармацевтической активностью *in vivo*.

Производные соединений по настоящему изобретению проявляют активность в форме производных кислот и оснований, но форма кислого производного часто обеспечивает преимущество растворимости, совместимости с тканями или отсроченного высвобождения в организме млекопитающего (см. Bundgard, H., Design of Prodrugs, p. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam 1985). Пролекарства включают производные кислот, такие как эфиры, полученные реакцией кислотного исходного соединения с подходящим спиртом, или амиды, полученные реакцией кислотного исходного соединения с подходящим амином. Простые алифатические эфиры (например, метиловый, этиловый, пропиловый, изопропиловый, бутиловый, втор-бутиловый, трет-бутиловый) или ароматические эфиры, полученные в результате взаимодействия с кислотными группами в соединениях по настоящему изобретению, представляют собой предпочтительные пролекарства. Другие предпочтительные эфиры включают морфолиноэтокси, диэтилгликольамид и диэтиламинокарбонилметокси. В некоторых случаях желательным является получение пролекарства по типу двойного эфира, такого как (ацилокси)алкильные эфиры или ((алкоксикарбонилокси)окси)алкильные эфиры.

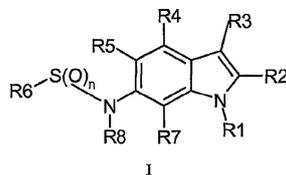
В данном описании термин "защитная группа" обозначает группу, пригодную для маскировки реакционноспособных участков молекулы с целью повышения реакционноспособности другой группы или осуществления реакции на другом целевом участке или участках, после которой защитная группа может быть удалена. Защитные группы обычно используются, чтобы защитить или замаскировать функциональные группы, в том числе, не ограничиваясь ими, -OH, -NH и -COOH. Подходящие защитные группы известны специалисту в данной области из уровня техники и описаны в Protecting groups in Organic Synthesis, 3<sup>rd</sup> edition, Greene, T.W.; Wuts, P.G.M. Eds., John Wiley&Sons, New York, 1999.

В данном описании термин "сольват" обозначает кристалл (или кристаллы) соединения по изобретению, образованный таким образом, что он включает стехиометрическое или нестехиометрическое количество соединения формулы I и молекулы растворителя. Типичные сольватирующие растворители включают, например, воду, метанол, эфир, этанол, этилацетат, ацетон, ацетонитрил и диметилформамид. Если растворитель представляет собой воду, необязательно может применяться термин "гидрат" для обозначения стехиометрического или нестехиометрического количества соединения и воды (или "гемигидрат" для обозначения половины от стехиометрического количества воды).

В тех случаях когда соединение по изобретению содержит кислотные или основные функциональные группы, могут быть образованы различные соли, которые обладают лучшей водорастворимостью и/или физиологической совместимостью, чем исходное соединение. Соли получают подходящими способами, известными из уровня техники, например обрабатывая кислотное соединение основанием или подвергая кислотное соединение действию ионообменной смолы. В определении фармацевтически приемлемых солей включены аддитивные соли относительно нетоксичных неорганических и органических оснований или кислот и соединений по настоящему изобретению (см., например, соли, описанные S.M. Berge, et al., "Pharmaceutical Salts," J. Phar. Sci., 66: 1-19 (1977) и "A Handbook of Pharmaceutical Salts Properties, Selection, and Use", Wermuth, C.G. and Stahl, P.H. (eds.) Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002, которые включены в данное описание путем ссылки). Обычно используемые основно-аддитивные соли включают, например, соли, образованные аргинином, бенетамином, бензатином, диэтаноломином, диэтиламином, этилендиамином, меглумином, лизином, магнием, пиперазином, кальцием, калием, натрием, трометамином и цинком, а также соли аммония, четверичного аммония и катионов аминной природы, полученных из азотистых оснований достаточной основности, чтобы образовать соли с соединениями по настоящему изобретению. Кроме того, основная группа(ы) соединения по изобретению может(гут) реагировать с подходящими органическими или неорганическими кислотами с образованием солей. Обычно используемые кислотно-аддитивные соли включают, например, ацетат, адипат, бензолсульфонат, бензоат, цитрат, этансульфонат, фумарат, D-глюконат, бромид, хлорид, лактат, лактобионат, малеат, метансульфонат, нафталин-2-сульфонат, соли фосфорной, янтарной, серной, винной и п-толуолсульфоновой кислот.

Соединение, представленное формулой I, может существовать в форме любого из его стереохимических изомеров, изомеров положения или региоизомеров, все из которых включены в настоящее изобретение. Некоторые соединения по изобретению могут включать один или более хиральных центров и, таким образом, могут существовать в оптически активных формах. Дополнительные асимметрические атомы углерода могут присутствовать в группе заместителя, такой как алкильная группа. Изомеры R- и S- и их смеси, в том числе рацемические смеси, а также смеси энантиомеров или цис- и транс-изомеров включены в данное изобретение. Подобным образом, если соединения содержат алкинил, алкинилен, оксимы и группу O-алкилированного оксима, существуют возможность существования цис- и транс-изомерных форм соединений. Все такие изомеры, а также их смеси включены в изобретение. Если желательно получение конкретного изомера, он может быть получен по способам, хорошо известным из уровня техники, с использованием стереоспецифических реакций исходных материалов, которые содержат асимметрические центры и уже разделены. Альтернативно, целевой стереоизомер может быть получен по способам, которые приводят к образованию смесей стереоизомеров, с последующим разделением известными способами. Например, рацемическая смесь может реагировать с единственным энантиомером некоторого другого соединения, т.е. хиральным агентом разделения.

Дальнейшее описание ссылается на предпочтительные соединения по настоящему изобретению, которые представлены формулой I



где n равно 1 или 2 и

R1-R8 являются такими, как описано в данном изобретении, и фармацевтически приемлемые соли формулы I.

Соединения по настоящему изобретению, которые конкретно представлены в примерах и/или описаны в данном описании, называются и нумеруются с использованием "AUTONOM" для ISIS/Draw, версия 2.5 SP1 или CHEMDRAW ULTRA AUTONOM, версия 7.0.1. Предпочтительные соединения по изобретению приведены в представленных ниже таблицах, включенных в данное описание, и могут также включать сольваты фармацевтически приемлемых солей, их энантиомеры, рацематы, диастереомеры и смеси диастереомеров.

Геометрические изомеры, связанные с двойными связями, и оптические изомеры, связанные с асимметрическими атомами углерода соединений формулы I, также входят в объем данного изобретения как пригодные для лечения заболеваний, связанных с модуляцией рецептора PR.

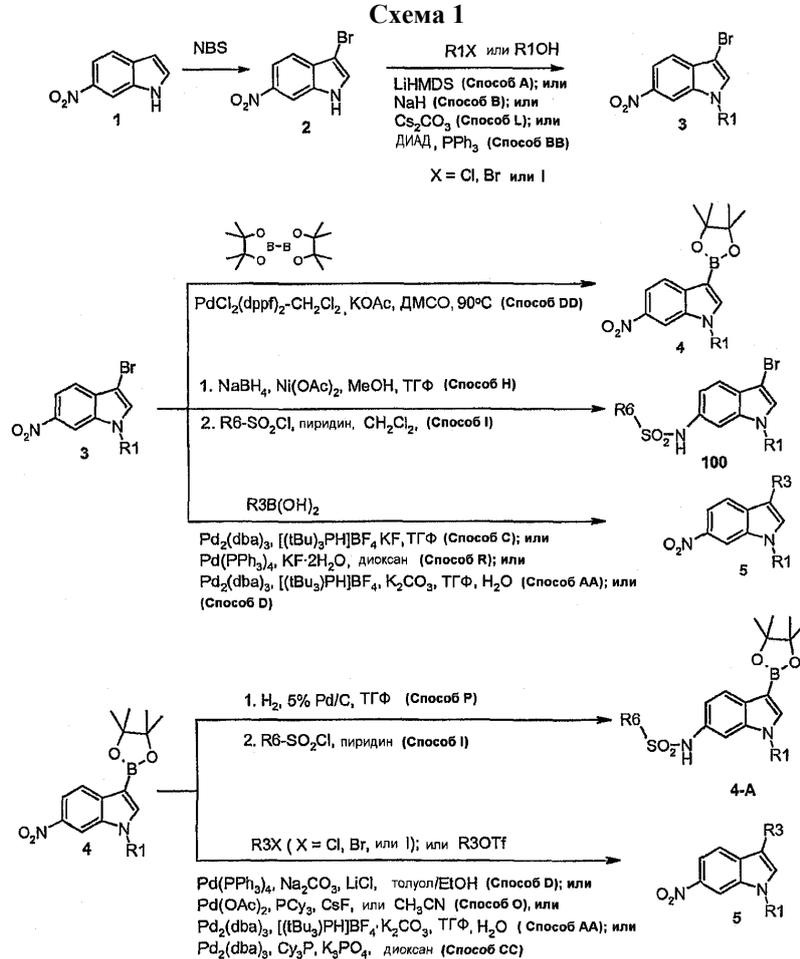
Общая схема синтеза индольных промежуточных соединений для использования в настоящем изобретении.

Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы, как показано на следующих схемах, в примерах и общих методиках. Однако последующее обсуждение не предназначено для ограничения контекста настоящего изобретения каким-либо способом, поскольку специалист в данной области может без ненужного экспериментирования экстраполировать приведенные в данном описании схемы и примеры на другие конкретные соединения в пределах данного изобретения. Многие реактивы и исходные материалы могут быть легко получены от коммерческих поставщиков или легко доступны специалисту в данной области. Другие необходимые реактивы и исходные материалы могут быть получены по методикам, выбранным из числа стандартных способов органической химии и химии гетероциклических соединений, способов, аналогичных способам синтеза известных подобных реактивов или исходных материалов, и методикам, описанным в получениях и примерах ниже, в том числе любых новых методик. Обозначения R, R1, R2, R3, R4, R5, R6 и т.д., используемые в пределах следующего раздела, применяются с целью иллюстрации различных способов синтеза соединений по изобретению и/или иллюстрации вариативности заместителей в боковой цепи макромолекулы и не обязательно являются синонимами, в контексте или по значению, подобных групп, используемых в общей структуре соединений формулы I. Однако группы в конечных соединениях на схемах, занимающих сходные положения, являются расширяемыми, в контексте и по значению, по сравнению с группами, занимающими подобное положение, как определено для общей структуры соединений формулы I. Описаны конкретные примеры каждого из способов, перечисленных на схемах 1-5. Понятно, что условия, т.е. конкретные значения температуры (интервалы), растворители, длительность реакции и т.п., могут быть изменены квалифицированными специалистами в данной области для получения всех конкретных соединений, описанных в данном описании. Поэтому способы и примеры предлагают общие методики, которые могут использоваться для получения соединений по настоящему изобретению.

В данном описании используются следующие термины и сокращения в значениях, определенных ниже.

ДАСТ (DAST)	диэтиламиносеры трифторид
ДЭАД (DEAD)	диэтилазодикарбоксилат
ДИАД (DIAD)	диизопропилазодикарбоксилат
ДФДБ (DPDB)	(дифенилфосфино) -2' - (N, N-диметиламино) бифенил
ДМФА (DMF)	N, N-диметилформаид
ДМСО (DMSO)	диметилсульфоксид
ДМАП (DMAP)	N', N' -диметиламинопиридин
Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	трис-(добензилиденацетон) дипалладий
PdCl <sub>2</sub> (dppf) <sub>2</sub>	палладия хлорид бис-(дифенилфосфиноферроцен)
EtOAc	этилацетат
Et <sub>2</sub> O	диэтиловый эфир
смола FC-1032	фиксированный на полистироле палладиевый катализатор (PPh <sub>2</sub> )Pd[P(трет-Bu) <sub>3</sub> ]Cl <sub>2</sub> от Johnson Mathey Catalysis и Chrial Technologies
H ЯМР (H NMR)	означает, что наблюдаемые данные H ЯМР согласуются с представленной структурой
ГМДС (HMDS)	гексаметилдисилазан
KOAc	ацетат калия
LRMS	масс-спектр с низким разрешением
LiHMDS	литий гексаметилдисилазид
NaHMDS	натрий гексаметилдисилазид
NBS (NBS)	N-бромсукцинимид
RT	комнатная температура
ТГФ (THF)	тетрагидрофуран
ТБАФ (TBAF)	тетрабутиламмония фторид
PCy <sub>3</sub>	трициклотексилфосфин
Ts	тозилат (p-толуолсульфонил)
TsCl	p-толуолсульфонилхлорид
X	в данном описании обозначает галогениды, т.е., I, Br, Cl или F

Схема 1 иллюстрирует общие стратегии синтеза для получения некоторых индольных промежуточных соединений, которые могут быть использованы для синтеза 6-сульфонамидных соединений в соответствии с настоящим изобретением. Примеры получения конкретных соединений приведены ниже в примерах и таблицах. "Способы", обозначенные полужирным начертанием шрифта, используемым (в дополнение к реагентам) на схемах, более подробно описаны в примерах. Методики, описанные для указанных "способов", могут использоваться в качестве общих методик для получения соединений, примеры которых приведены в описании.



### 3-Бром-6-нитро-1H-индол (2)

Добавляют N-бромсукцинамид (NBS) к 6-нитроиндолу 1 (22,72 г, 140,12 ммоль) растворяют в тетрагидрофуране (600 мл) и перемешивают полученную смесь в течение 18 ч. Заливают реакционную смесь насыщенным водным раствором натрия тиосульфата (600 мл), разбавляют этилацетатом (EtOAc) (600 мл) и фракции разделяют. Последовательно промывают органическую фракцию насыщенным водным раствором натрия бисульфата (100 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (100 мл), водой (100 мл) и соевым раствором (100 мл). Сушат полученную органическую фракцию над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и фильтруют. Упаривают фильтрат с получением твердого вещества желтого цвета.

Перекристаллизовывают твердое вещество из смеси дихлорметана и гексана с получением 29,21 г названного в заголовке соединения (86%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=263,0 (M+Na).

## 3-Бром-1-метил-6-нитро-1H-индол (3, R1=Me)

## Способ А.

Добавляют 1 М раствор лития гексаметилдисилазида в смеси тетрагидрофурана (31,2 мл, 31,17 ммоль) и метилиодида (2,6 мл, 41,56 ммоль) к раствору 3-бром-6-нитро-1H-индола 2 (5,01 г, 20,78 ммоль) в N,N-диметилформамида (100 мл) при 0°C. Нагревают реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивают в течение 5 ч. Заливают насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл), разбавляют этилацетатом (200 мл) и фракции разделяют. Последовательно промывают органическую фракцию 10% водным раствором хлорида лития (75 мл), насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (75 мл), водой (2×75 мл) и солевым раствором (75 мл). Сушат полученную органическую фракцию над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Фильтрат упаривают с получением остатка. Остаток с неочищенным продуктом адсорбируют на силикагеле. Хроматографируют остаток на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном в гексане (5-50% об./об.) с получением 4,13 г названного в заголовке соединения (78%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=255,0 (M+N).

## 3-Бром-1-изопропил-6-нитро-1H-индол (3', R1=изо-Pr)

Получают по методике, описанной выше (способ А) для 3-бром-1-метил-6-нитро-1H-индола (3), со следующими модификациями: используют изопропилиодид вместо метилиодида и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Далее добавляют 1 М раствор лития гексаметилдисилазида в смеси тетрагидрофурана (15,5 мл, 15,5 ммоль) и изопропилиодида (2,1 мл, 20,74 ммоль). Нагревают полученную смесь до 40°C и перемешивают в течение 6 ч. Охлаждают смесь до комнатной температуры и очищают продукт, как описано выше, с получением 4,37 г названного в заголовке соединения (74%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=285,0 (M+N).

## 3-Бром-1-изобутил-6-нитро-1H-индол (3'', R1=изо-Bu)

## Способ В.

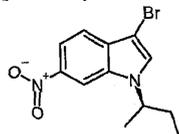
Добавляют NaN (1,2 экв.) к раствору 3-бром-6-нитроиндола 2 (15 г, 62 ммоль) в 250 мл ДМФА. Перемешивают реакционную смесь в течение 1 ч, после чего добавляют изобутилиодид (17,2 мл, 149 ммоль, 2,4 экв.). Полученный раствор перемешивают при комнатной температуре. Когда красный цвет, связанный с анионом, превратится в коричневый, добавляют дополнительно NaN и изобутилиодид до тех пор, пока большая часть исходного материала прореагирует. Добавляют 600 мл 5 М раствора NaOH и экстрагируют 2×200 мл эфира (Et<sub>2</sub>O). В результате образуется трехслойный раствор, где продукт находится в слое Et<sub>2</sub>O, а исходный материал - в среднем слое, вода/ДМФА. Объединяют Et<sub>2</sub>O экстракты и промывают 5 М раствором NaOH, водой (2×) и солевым раствором. Сушат органические фракции над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают. Перекристаллизовывают из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан с получением 15,73 г, 52,9 ммоль, 85% названного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,28 (д, 1H, J=2,2 Гц), 8,04 (дд, 1H, J=1,8, 8,8 Гц), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,35 (с, 1H), 3,96 (д, 2H, J=8,8 Гц), 2,18 (м, 1H), 0,93 (д, 6H, J=6,6 Гц).

Альтернативно, заместитель R1 может быть присоединен к индолу в положении N1 с использованием способа L, описанного ниже для 4-[1-(3-метилбутил)-6-нитро-1H-индол-3-ил]бензонитрила (11, R1=изо-Pr).

Следующие 2 способа иллюстрируют альтернативные методики синтеза, дающие промежуточное соединение, индол 3.

## 3-Бром-1-[(S)-втор-бутил]-6-нитро-1H-индол (3''', R1=(S)-втор-Bu)



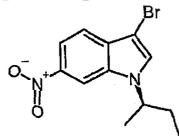
## Способ ВВ.

Добавляют трифенилфосфин (19,04 г, 72,60 ммоль) и (R)-2-бутанол (6,14 мл, 66,38 ммоль) к дихлорметановому (400 мл) раствору, содержащему 3-бром-6-нитро-1H-индол (10,00 г, 41,49 ммоль). Охлаждают полученную смесь до 0°C и при перемешивании добавляют диизопропилазодикарбоксилат (13,98 мл, 70,53 ммоль) в виде раствора в дихлорметане (50 мл) на протяжении 45 мин. По окончании добавления ледяную баню удаляют и перемешивают реакционную смесь в течение 3,5-4 ч при комнатной температуре. Упаривают сырую реакционную смесь под вакуумом и очищают полученное масло флэш-хроматографией (силикагель, загружают 30% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан; градиент 15-35% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гексане). Получают продукт (8,83 г, 72%) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (д, 1H, J=2,0 Гц), 8,04 (дд, 1H, J=8,8, 2,0 Гц), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,45 (с, 1H), 4,47 (секстет, 1H, J=6,9 Гц), 1,89 (квintет, 2H, J=6,9 Гц), 1,53 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,84 (т, 3H, J=7,5 Гц);

МС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом) отношение массы к заряду 297 (M+1, <sup>79</sup>Br), 299 (M+1, <sup>81</sup>Br).

3-Бром-1-[(R)-втор-бутил]-6-нитро-1H-индол (3<sup>iv</sup>, R1=(R)-втор-Bu)



Способ ВВ.

Добавляют трифенилфосфин (20,64 г, 78,69) ммоль и (S)-2-бутанол (6,11 мл, 66,52 ммоль) к дихлорметановому (400 мл) раствору, содержащему 3-бром-6-нитро-1H-индол (10,02 г, 41,57 ммоль). Охлаждают полученную смесь до 0°C и при перемешивании добавляют диизопропилазодикарбоксилат (10,71 мл, 54,02 ммоль) в виде раствора в дихлорметане (20 мл) на протяжении 15 мин. По окончании добавления ледяную баню удаляют и перемешивают реакционную смесь в течение 3,5-4 ч при комнатной температуре. Упаривают сырую реакционную смесь под вакуумом, после чего очищают полученное масло флэш-хроматографией (силикагель, загружают 30% H<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан; градиент 15-35% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гексане) с получением 8,46 г (68%) продукта в виде желтого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,34 (д, 1H, J=2,0 Гц), 8,04 (дд, 1H, J=8,8, 2,0 Гц), 7,59 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,45 (с, 1H), 4,47 (секстет, 1H, J=6,9 Гц), 1,89 (квинтет, 2H, J=6,9 Гц), 1,53 (д, 3H, J=6,9 Гц), 0,84 (т, 3H, J=7,5 Гц);

МС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом) отношение массы к заряду 297 (M+1, <sup>79</sup>Br), 299 (M+1, <sup>81</sup>Br).

1-Изопропил-6-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индол (4, R1=изо-Pr)

Способ DD.

В колбу объемом 500 мл помещают высушенный под вакуумом ацетат калия (37,50 г, 382,00 ммоль), 3-бром-1-изопропил-6-нитро-1H-индол, 3' (32,40 г, 114,50 ммоль), бис-(пинаколят)дибор (40,71 г, 160,00 ммоль), PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12,75 г, 15,64 ммоль) и безводный диметилсульфоксид (430 мл). Нагревают полученную смесь на масляной бане до 85°C и перемешивают смесь в течение ночи. Охлаждают реакционную смесь темного цвета до комнатной температуры, заливают обильным количеством воды и экстрагируют полученную водную смесь дихлорметаном. Промывают объединенные экстракты водой и солевым раствором. Сушат полученную органическую фракцию над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат упаривают под вакуумом. Полученное загрязненное масло очищают флэш-хроматографией (силикагель; загружают 30% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, градиент 2,5-20% этилацетата в гексане). Материал с этой колонки может быть дополнительно очищен флэш-хроматографией (силикагель, градиент 30-60% CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> в гексане) с получением продукта (22,7 г, 60%) в виде желтого кристаллического твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,32 (app. с, 1H), 8,03-8,04 (м, 2H), 7,90 (с, 1H), 4,69-4,79 (м, 1H), 1,56 (д, 6H, J=6,7 Гц), 1,35 (ушир.с, 12H);

МС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом) отношение массы к заряду 331 (M+1).

5-(1-Изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)пиридин-2-карбонитрил (5, R1=изо-Pr, R3=2-цианопиридин)

Названное в заголовке соединение получают из 1-изопропил-6-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индола (4, R1=изо-Pr) и 5-бром-2-цианопиридина с использованием способа D, описанного ниже.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=307,0 (M+H).

Альтернативно, нитрогруппа может быть превращена в сульфонамид на индольном ядре с получением промежуточных соединений, имеющих структуру, показанную для соединения 100 на схеме 1 выше, с использованием способа Н и способа I для 6-амино-1-изопропил-3-(3,4,5-трифторфенил)-1H-индола и N-[1-изопропил-3-(3,4,5-трифторфенил)-1H-индол-6-ил]метансульфонамида (6, R1=изо-Pr, R3=3,4,5-трифторфенил, R6=Me) соответственно, как описано ниже.

4-(1-Изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (5, R1=изо-Pr, R3=4-бензонитрил)

Способ С.

Объединяют 3-бром-1-изопропил-6-нитро-1H-индол, 3' (350 мг, 1,24 ммоль), трис-(дипенил)иденацетон)дипалладий(0) (110 мг, 0,12 ммоль), три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (70 мг, 0,24 ммоль), 4-цианофенилбороновую кислоту (364 мг, 2,48 ммоль), калия фторид (216 мг, 3,72 ммоль) и тетрагидрофуран (6 мл) в атмосфере азота в колбе объемом 50 мл. Нагревают реакционную смесь до 40°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и фильтруют через слой целита. Промывают слой целита этилацетатом (200 мл). Затем фильтраты собирают и упаривают. Очищают осадением или кристаллизацией из этилацетата с получением 260,2 мг названного в заголовке соединения (69%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=306,0 (M+H).

Способ R.

Добавляют  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (58 мг, 0,05 ммоль) к суспензии 3-бром-1-изопропил-6-нитро-1H-индола (3', R1=изо-Pr) (194,5 мг, 0,5 ммоль), арилборной кислоты (0,75 ммоль) и  $\text{KF}\cdot 2\text{H}_2\text{O}$  (141 мг, 1,5 ммоль) в 5 мл [1,4]диоксана в атмосфере  $\text{N}_2$ . Нагревают реакционную смесь до  $80^\circ\text{C}$  и перемешивают при этой температуре в течение ночи. Выпаривают растворитель под вакуумом. Растворяют остаток в этилацетате (10 мл), затем промывают водой (5 мл). Упаривание органической фракции и очистка с использованием колоночной хроматографии дает целевое соединение (50-80%).

2-Фтор-4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (9F)

А. Растворяют 2-фтор-4-бромбензонитрил (200 г, 990 ммоль, 1,00 экв.) и триизопропилборат (228 г, 1188 ммоль, 1,2 экв.) в 700 мл ТГФ и 1400 мл толуола. Охлаждают смесь на бане со смесью сухой лед/ацетон до внутренней температуры  $-75^\circ\text{C}$ . Медленно добавляют  $\text{H-BuLi}$  (396 мл 2,5 М раствора в гексане) на протяжении 2 ч. По окончании добавления образуется тонкая суспензия светло-красного цвета. Раствор перемешивают при  $-74^\circ\text{C}$ , выдерживая при этой температуре в течение 15 мин, дают раствору нагреться до  $-20^\circ\text{C}$ , после чего заливают 1500 мл 2,5 М  $\text{HCl}$ . Дают раствору нагреться до комнатной температуры. Фракции разделяют, водную фракцию экстрагируют  $\text{EtOAc}$ , объединенные органические фракции сушат с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают под вакуумом с получением твердого вещества светло-коричневого цвета. Твердое вещество растворяют с гексаном и переносят в воронку со стеклянным фильтром. Промывают еще раз гексаном с получением бледно-желтого фильтрата. Перемешивают твердое вещество светло-коричневого цвета с холодным  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и фильтруют. Промывают небольшим количеством  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением твердого вещества практически белого цвета и коричневого фильтрата. Сушат твердое вещество в вакуумной печи при температуре  $40^\circ\text{C}$  с получением 112 г (679 ммоль, 69%) 3-фтор-4-цианофенилбороновой кислоты в виде твердого вещества практически белого цвета.

В. 4-(1-Бензолсульфонил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-2-фторбензонитрил получают из 1-бензолсульфонил-3-бром-6-нитро-1H-индола (7) и 3-фтор-4-цианофенилбороновой кислоты с использованием способа АА:  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , [(трет-Бу) $_3$ PH]BF $_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ТГФ,  $\text{H}_2\text{O}$ . Очищают осаждением из смеси  $\text{EtOAc}$ /гексан. Удаляют бензолсульфонильную защитную группу с использованием ТБАФ и ТГФ, как описано для 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрила (9) ниже.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении ES $^-$ )=280,0 (M-1).

1-Изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-иламин

Способ P. Добавляют раствор 1-изопропил-6-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индол, (4, R1=изо-Pr) (14,48 г, 43,88 ммоль) в этаноле к суспензии 5% палладия на угле (1,44 г) и этанола в реакционном сосуде Парра. Помещают содержимое сосуда в атмосферу водорода (60 фунт/дюйм $^2$ ) и встряхивают на шейкере Парра при комнатной температуре в течение 18 ч. По истечении 18 ч содержимое реакционного сосуда фильтруют через слой целита и упаривают полученный фильтрат под вакуумом. Полученный сырой кристаллический материал светло-розового цвета (11,84 г, 90%) может быть использован без дополнительной очистки.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,39 (с, 1H), 7,39 (д, 1H, J=8,3 Гц), 6,54 (д, 1H, J=1,8 Гц), 6,41 (дд, 1H, J=8,3 Гц, 1,8 Гц), 4,73 (ушир.с, 2H), 4,37 (септет, 1H, J=6,8 Гц), 1,37 (д, 6H, J=6,8 Гц), 1,23 (ушир.с, 12H);

МС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом) отношение массы к заряду 301 (M+1).

N-[1-Изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил]метансульфонамид (4-A, R1=изо-Pr, R6=Me)

Способ I. В круглодонную колбу помещают 1-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-иламин (11,83 г, 39,43 ммоль), дихлорметан (400 мл) и пиридин (6,40 мл, 78,87 ммоль). Охлаждают полученный раствор до  $0^\circ\text{C}$ ; при перемешивании медленно добавляют метансульфонилхлорид (12,20 мл, 157,73 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение ночи, позволяя ей достичь комнатной температуры. Гасят реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия. Экстрагируют полученную водную фракцию дихлорметаном.

Объединяют экстракты и промывают объединенные экстракты насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, водой и соевым раствором, сушат над сульфатом натрия и упаривают под вакуумом. Очищают полученное твердое вещество флэш-хроматографией (силикагель; градиент 65-100% дихлорметана в гексане, затем градиент до 2,5% этилацетата в дихлорметане) с получением 12,0 г (80%) продукта в виде светло-розовой твердой пены.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,96 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,69 (с, 1H), 7,39 (д, 1H, J=1,9 Гц), 6,88 (дд, 1H, J=8,4 Гц, 1,9 Гц), 6,38 (ушир.с, 1H), 4,56 (септет, 1H, J=6,8 Гц), 2,91 (с, 3H), 1,49 (д, 6H, J=6,8 Гц), 1,34 (с, 12H);

МС (IS $^-$ ) отношение массы к заряду 377 (M-1).

## 1-Изопропил-6-нитро-3-(3,4,5-трифторфенил)-1Н-индол (5, R1=изо-Pr, R3=3,4,5-трифторфенил)

## Способ D.

Объединяют 1-изопропил-6-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (4, R1=изо-Pr) (328 мг, 0,98 ммоль), хлорид лития (125 мг, 2,94 ммоль), 3,4,5-трифторбромбензол (240 мкл, 1,96 ммоль), толуол (4 мл), этанол (4 мл) и 2 М водный раствор натрия карбоната (1,7 мл, 3,43 ммоль) в колбе объемом 50 мл, оборудованной обратным холодильником. Помещают колбу в атмосферу азота и добавляют тетраакис-(трифенилфосфин)палладий(0) (58 мг, 0,05 ммоль). Кипятят реакционную смесь с обратным холодильником в течение 4 ч, затем охлаждают до комнатной температуры. Фильтруют раствор через слой целита, который промывают этилацетатом (50 мл). Промывают объединенные фильтраты насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), водой (20 мл), соевым раствором (20 мл). Сушат полученный органический раствор над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и фильтруют. Упаривают фильтрат и адсорбируют полученный остаток на силикагель. Хроматографируют остаток на колонке с силикагелем, элюируя дихлорметаном в гексане (2-50% об./об.) с получением 140,7 мг названного в заголовке соединения (43%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=335,0 (M+N).

## 4-(1-Изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)фталонитрил (5, R1=изо-Pr, R3=фталонитрил)

## Способ O.

Помещают 1-изопропил-6-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (4) (107 мг, 0,324 ммоль), 4-иодфталонитрил (246 мг, 0,968 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (11 мг, 0,049 ммоль) и трициклогексилфосфин (22 мг, 0,078 ммоль) в колбу объемом 50 мл в атмосфере азота. Добавляют ацетонитрил (4 мл) и пропускают азот через раствор на протяжении 15 мин.

Добавляют цезия фторид (446 мг, 2,936 ммоль), помещают реакционный сосуд на масляную баню, которую предварительно нагревают до 90°C, и перемешивают в течение 30 мин. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры, выливают в воду (15 мл) и экстрагируют водную фракцию CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×15 мл). Сушат полученный органический раствор над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают под вакуумом. Растирают полученный остаток с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> и гексаном с получением 102 мг названного в заголовке соединения (95%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 8,705 (с, 1H), 8,640 (д, 1H, J=2,1 Гц), 8,506 (д, 1H, J=1,8 Гц), 8,280 (дд, 1H, J=1,8, 8,5 Гц), 8,191 (д, 1H, J=9,1 Гц), 8,137 (д, 1H, J=8,5 Гц), 8,015 (дд, 1H, J=2,1, 9,1 Гц), 5,072 (квинтет, 1H, J=6,7 Гц), 1,511 (д, 6H, J=6,7 Гц).

## 4-(1-Изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-3-метил-5-карбонитрилтиофен-2-ил (5, R1=изо-Pr, R3=3-метил-5-карбонитрилтиофен-2-ил)

## Способ AA.

Объединяют 1-изопропил-6-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (4, R1=изо-Pr) (1,1 г, 1,00 экв., 3,5 ммоль), 5-бром-4-метил-2-тиофенкарбонитрил (0,7 г, 1,00 экв., 3,5 ммоль) и карбонат калия (1,0 г, 2,2 экв., 7,6 ммоль) в смеси ТГФ (10 мл) и воды (5 мл). Смесь продувают N<sub>2</sub> в течение 20 мин с помощью постоянного потока N<sub>2</sub> под поверхность. Затем добавляют трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (158 мг, 0,05 экв., 170 мкмоль) и три-трет-бутилфосфония тетрафторборат (101 мг, 0,1 экв., 350 мкмоль), и нагревают смесь до 40°C в герметично закупоренной емкости в атмосфере N<sub>2</sub>. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ (30% EtOAc/гексан); когда не остается исходного материала, охлаждают смесь до комнатной температуры и добавляют 10 мл этилацетата. Промывают смесь водой, затем соевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub>. MgSO<sub>4</sub> удаляют фильтрацией и фильтрат упаривают под вакуумом с получением твердого вещества. Перекристаллизовывают твердое вещество из смеси дихлорметан/гексан.

Выход 0,789 г (70%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=326,0 (M+N).

## 1-Изопропил-3-[5-(3-метил-1Н-тетразол-5-ил)тиофен-2-ил]-6-нитро-1Н-индол

## Способ CC.

В колбу объемом 50 мл, оборудованную обратным холодильником, помещают 1-изопропил-6-нитро-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол (4, R1=изо-Pr) (700 мг, 2,1 ммоль), 5-(5-бромтиофен-2-ил)-1-метил-1Н-тетразол (466 мг, 1,9 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (17 мг, 0,019 ммоль) и трициклогексилфосфин (13 мг, 0,0047 ммоль) в диоксане (5,5 мл). Трижды дегазируют в атмосфере азота; затем добавляют 1,3 М водный раствор фосфата калия (2,5 мл, 3,2 ммоль) в колбу объемом 50 мл, оборудованную обратным холодильником. Нагревают реакционную смесь до 100°C, выдерживая при этой температуре в течение 4 ч. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры, разбавляют водой (20 мл) и этилацетатом (20 мл); после чего фракции разделяют. Трижды экстрагируют водную фракцию этилацетатом (10 мл). Органические фракции объединяют; сушат над MgSO<sub>4</sub>; удаляют твердое вещество фильтрацией и фильтрат упаривают под вакуумом. Очищают хроматографией на колонке с силикагелем, элюируя этилацетатом в гексане с получением 0,3 г (39%)

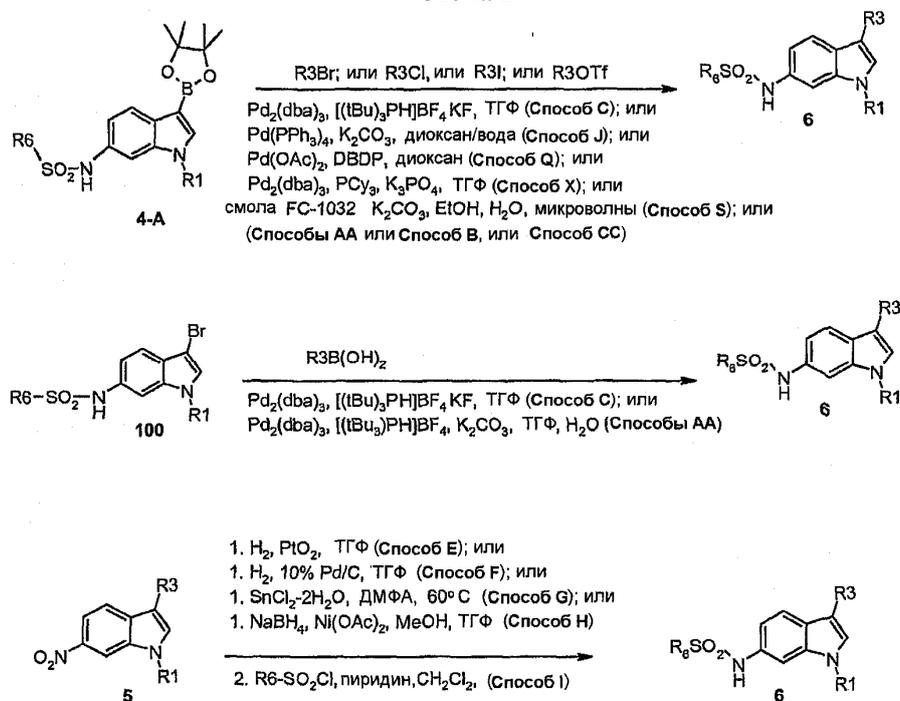
названного в заголовке материала.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 (с, 1H), 8,09 (д, 1H,  $J=9,1$  Гц), 8,02 (д, 1H,  $J=9,1$  Гц), 7,78 (д, 1H,  $J=3,9$  Гц), 7,75 (с, 1H), 7,28 (д, 1H,  $J=3,9$  Гц), 4,79 (квintет, 1H,  $J=6,5$  Гц), 4,37 (с, 3H), 1,62 (д, 6H,  $J=6,5$  Гц).

Общий синтез индолов для применения по данному изобретению.

Схема 2 иллюстрирует дополнительные стратегии синтеза для получения индолов 6 из индольных промежуточных соединений, синтезированных выше. Некоторые из способов, обозначенные на схеме полужирным начертанием шрифта, описаны выше; другие способы описаны ниже, после схемы.

Схема 2



4-(6-Амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)бензонитрил

Способ Е.

Помещают 4-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (4, R1=изо-Pr, R3=4-бензонитрил) (250 мг, 0,82 ммоль) в колбу объемом 50 мл и добавляют суспензию оксида платины(II) (16 мг) в тетрагидрофуран (9 мл). Помещают реакционную смесь в атмосферу водорода с давлением 1 атм и перемешивают до тех пор, пока исходный материал не прореагирует. Фильтруют через слой целита, который промывают этилацетатом (50 мл). Упаривают объединенные фильтраты с получением 225,0 мг названного в заголовке соединения (99%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=276,0 (M+N).

5-(6-Амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)пиридин-2-карбонитрил

Способ F.

Названное в заголовке соединение может быть получено из 5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)пиридин-2-карбонитрила (4, R1=изо-Pr, R3=5-(2-цианопиридин)) по способу, в значительной мере сходному с описанным выше для 4-(6-амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)бензонитрила, за исключением того, что Degussa тип E101 NE/W 10% палладий на активированном угле может быть использован взамен оксида платины(II) в способе Е.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=277,0 (M+N).

5-(6-Амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил

Способ G. Добавляют N,N-диметилформамид (2 мл) и дигидрат дихлорида олова(II) (992 мг, 4,40 ммоль) в колбу объемом 50 мл, где находится 5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)тиофен-2-карбонитрил (4, R1=изо-Pr, R3=2-цианотиофен) (136,3 мг, 0,44 ммоль) в атмосфере азота. Нагревают до 60°C и перемешивают в течение 45 мин. Охлаждают до комнатной температуры и заливают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (15 мл). Фильтруют через слой целита, который промывают этилацетатом (100 мл). Промывают объединенные фильтраты насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (20 мл), водой (20 мл), солевым раствором (20 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтруют. Фильтрат упаривают с получением 107,9 мг названного в заголовке соединения (87%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=282,0 (M+N).

## 6-Амино-1-изопропил-3-(3,4,5-трифторфенил)-1H-индол

## Способ Н.

Помещают 1-изопропил-6-нитро-3-(3,4,5-трифторфенил)-1H-индол (4, R1=изо-Pr, R3=3,4,5-трифторбензол) (136,1 мг, 0,41 ммоль), тетрагидрат ацетата никеля(II) (204 мг, 0,82 ммоль), тетрагидрофуран (2,5 мл) и метанол (2,5 мл) в колбу объемом 50 мл. Добавляют натрия боргидрид (62 мг, 1,64 ммоль) маленькими порциями. Как только выделение газа прекращается, гасят реакцию насыщенным водным раствором хлорида аммония (5 мл), разбавляют этилацетатом (10 мл) и фракции разделяют. Промывают органическую фракцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл), водой (5 мл), соевым раствором (5 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фильтруют и упаривают. Полученный материал может использоваться без дополнительной очистки в следующем примере.

N-[1-Изопропил-3-(3,4,5-трифторфенил)-1H-индол-6-ил]метансульфонамид (6, R1=изо-Pr, R3=3,4,5-трифторфенил, R6=Me)

## Способ I.

Помещают 6-амино-1-изопропил-3-(3,4,5-трифторфенил)-1H-индол (116,6 мг, 0,38 ммоль), полученный, как описано выше, дихлорметан (3,0 мл) и пиридин (62 мкл, 0,76 ммоль) в атмосфере азота в колбу объемом 25 мл. Охлаждают реакционную смесь до 0°C и добавляют метансульфонилхлорид (33 мкл, 0,42 ммоль). Дают реакционной смеси нагреться до комнатной температуры при перемешивании в течение 3 ч. Гасят реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (5 мл), разбавляют этилацетатом (10 мл) и фракции разделяют. Промывают органическую фракцию водой (5 мл), соевым раствором (5 мл), сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и фильтруют. Упаривают фильтрат и адсорбируют сырой продукт на силикагель. Очищают хроматографией на силикагеле, элюируя этилацетатом в дихлорметане (0-5% об./об.) с получением 95,1 мг названного в заголовке соединения (61%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=383,0 (M+N).

N-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид (6, R1=изо-Pr, R3=5-хлортиофен-2-ил и R6=метил)

## Способ J.

Помещают N-[1-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил]метансульфонамид (266 мг, 0,70 ммоль), карбонат калия (242 мг, 1,75 ммоль), 2-бром-5-хлортиофен (207 мг, 1,05 ммоль), диоксан (6 мл) и воду (1 мл) с последующим добавлением тетраакис-(трифенилфосфин)палладия(0) (20 мг, 0,018 ммоль) в закупоренную пробирку в атмосфере азота. Нагревают реакционную смесь до 100°C, выдерживая при этой температуре в течение ночи, затем охлаждают до комнатной температуры. Разбавляют реакционную смесь этилацетатом и последовательно промывают полученную смесь водой и соевым раствором. Сушат органическую фракцию над MgSO<sub>4</sub>. Хроматографируют сырой остаток на колонке с силикагелем, элюируя гексаном и этилацетатом (градиент) с получением 89 мг (34%) названного в заголовке соединения.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,79 (д, 1H, J=8,8 Гц), 7,42 (д, 1H, J=1,8 Гц), 7,35 (с, 1H), 6,97 (дд, 1H, J=2,0, 8,6 Гц), 6,93 (д, 1H, J=4,0 Гц), 6,88 (д, 1H, J=4,0 Гц), 4,50-4,67 (м, 1H), 2,97 (с, 3H), 1,52 (д, 6H, J=6,6 Гц).

Альтернативно, заместитель R3 может быть присоединен к индолу в положении 3 с использованием способа Q, описанного ниже для N-[3-(2-цианофенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамида (6, R1=изо-Pr, R3=2-цианофенил, R6=Me).

N-[3-(2-Цианофенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид (6, R1=изо-Pr, R3=2-цианофенил, R6=Me)

## Способ Q.

Добавляют N-[1-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-6-ил]метансульфонамид (50,0 мг, 0,132 ммоль), 4-бром-3-метилбензонитрил (51,8 мг, 0,264 ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (4,25 мг, 0,018 ммоль; 4,25 мг), 2-(дифенилфосфино)-2'-(N,N-диметиламино)бифенил (11,5 мг, 0,030 ммоль), фосфат калия (84,2 мг, 0,396 ммоль) и 1,4-диоксан (1,00 мл) в емкость для обработки микроволнами объемом 10 мл, оборудованную мешалкой. Продувают реакционную смесь азотом, после чего сосуд закупоривают крышкой. Сосуд помещают в микроволновой реактор при температуре 150°C, выдерживая при этой температуре в течение 15 мин с нагреванием мощностью 250 Вт. Протекание реакции контролируют с использованием ЖХ/МС. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и гасят насыщенным водным раствором хлорида аммония. Экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Промывают объединенные экстракты насыщенным водным раствором хлорида аммония, водой и соевым раствором. Сушат полученный раствор над сульфатом натрия (в гранулах) и упаривают под вакуумом. Растворяют полученное твердое вещество в дихлорметане и очищают на хроматографе (1 ММ пластина силикагеля) градиент 0-2% этилацетата в дихлорметане. Может возникнуть необходимость во втором цикле очистки. В таком случае очищают материал, элюируя с градиентом 30-40% этилацетата в гексане с получением N-[3-(4-циано-2-метилфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид, 35 мг (75%) в виде твердого вещества практически белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,58 (с, 1H), 7,45-7,52 (м, 3H), 7,41 (д, 1H, J=8,4 Гц), 7,25 (с, 1H), 6,9 (дд, 1H, J=8,4, 1,7 Гц), 6,52 (с, 1H), 4,65 (септет, 1H, J=6,7 Гц), 2,98 (с, 3H), 2,34 (с, 3H), 1,55 (д, 6H, J=6,7 Гц);

МС (IS-) отношение массы к заряду 377 (M-1).

N-[3-(2-Тиамидафенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид (6, R1=изо-Pr, R3=2-тиоамид, R6=Me)

Циано (или нитрильный) заместитель в N-[3-(2-цианофенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамиде может быть превращен в тиамидную группу с использованием реагента Лоэссона (Lawesson) в соответствии с модифицированной методикой, описанной Thomsen et al. Org. Synth. 1984, 62, 158; K. Clausen et al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1984, 785, Shabana, R.; Meyer, H.J. и Lawesson, R.-O. Phosphorus and Sulfur, 1985, 25, 297.

Пример 178.

N-[3-(6-Циано-5-фторпиридин-3-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид

Способ X.

Пропускают N<sub>2</sub> через смесь N-[1-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1H-индо-6-ил]метансульфонамида (0,186 г, 0,493 ммоль), 5-бром-2-циано-3-фторпиридина (0,090 г, 0,448 ммоль), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1,3 M) (0,60 мл) и диоксана (1,2 мл) в течение 5 мин. Добавляют трициклогексилфосфин (3,0 мг, 0,011 ммоль) и Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (4,1 мг, 0,0045 ммоль). Закупоривают пробирку и перемешивают при 100°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры экстрагируют EtOAc и промывают NaHCO<sub>3</sub>. Сушат органическую фракцию с помощью MgSO<sub>4</sub>. Очищают сырой остаток с помощью хроматографии на силикагеле с получением 0,112 г (выход 67%) названного в заголовке соединения.

МС: 373,0 (M+H).

N-[3-(3,5-Дифтор-4-гидроксиметилфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид

Способ S.

Помещают навеску N-(3-бром-1-изопропил-1H-индол-6-ил)метансульфонамида (100 мг, 0,302 ммоль) и (3,5-дифтор-4-гидроксиметилфенил)бороновой кислоты (42,5 мг, 0,302 ммоль) в емкость для обработки микроволнами объемом 10 мл. Добавляют этанол (4 мл) и 1н. раствор карбоната калия (847,4 мг, 0,362 мл, 0,362 ммоль). Добавляют смолу FC-1032 (19,3 мг, 9,1 мкмоль, 0,47 ммоль/г) и укупурируют сосуд. Нагревают с помощью микроволн до 110°C, выдерживая при этой температуре в течение 15 мин. Фильтруют реакцию смесь и упаривают под вакуумом. Очищают Isco на диоксиде кремния (0-50% EtOAc/гексан). Упаривают с получением названного в заголовке соединения (127 мг, 55%). Данные <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO) согласуются со структурой продукта.

Синтез различных заместителей, которые могут быть присоединены к индолу в положении 3 или положении N-1, описан ниже.

3-Амино-5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты амид.

Добавляют NaBH<sub>4</sub> (0,663 г, 17,5 ммоль) маленькими порциями к раствору в метаноле (50 мл) 5-бром-2-циано-3-нитропиридина (2,00 г, 8,77 ммоль) и тетрагидрат ацетата никеля(II) (4,37 г, 17,5 ммоль) при 0°C. После перемешивания при комнатной температуре в течение 20 мин добавляют воду и EtOAc. Пропускают смесь через слой целита. Экстрагируют EtOAc. Сушат объединенные EtOAc экстракты над MgSO<sub>4</sub>. Очищают сырой продукт с помощью хроматографии на силикагеле с получением 0,75 г (выход 40%) амида 3-амино-5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты.

МС: 216,0/218,0 (M+H).

5-Бром-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты амид.

Перемешивают раствор амида 3-амино-5-бромпиридин-2-карбоновой кислоты (0,75 г, 3,47 ммоль) и тетрафторбората нитрозония (0,487 г, 4,16 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 23°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. Растворитель выпаривают. Осуществляют азеотропную перегонку остатка с толуолом. Остаток суспендируют в толуоле (20 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь упаривают и сырой продукт очищают хроматографией на диоксиде кремния (градиент 10-100% EtOAc в гексане) с получением амида 5-бром-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (0,378 г, 50%).

МС: 221,0 (M+H).

5-Бром-2-циано-3-фторпиридин.

Перемешивают смесь амида 5-бром-3-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (0,375 мг, 1,71 ммоль) и NaCl (0,120 г, 2,05 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 мл). По истечении 15 мин добавляют POCl<sub>3</sub> (0,795 мл, 8,55 ммоль) и кипятят смесь с обратным холодильником в течение ночи. Охлаждают смесь до комнатной температуры и разбавляют CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; промывают насыщенным раствором NaHCO<sub>3</sub> и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Очищают сырой продукт хроматографией на диоксиде кремния (градиент 0-50% EtOAc в гексане) с получением 0,25 г (выход 73%) 5-бром-2-циано-3-фторпиридина.

## 5-Бром-2-циано-3-метоксипиридин.

Смешивают натрия метоксид (141 мг, 2,61 ммоль) и 5-бром-2-циано-3-фторпиридин (105 мг, 0,52 ммоль) в ТГФ (5 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 18 ч. Добавляют фосфатный буферный раствор (pH 7) и экстрагируют EtOAc. Сушат экстракты EtOAc над MgSO<sub>4</sub>. Удаляют высушивающий агент и фильтрат упаривают. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле и элюируют смесью EtOAc/гексан (0-30%) с получением 77 мг (выход 69%) 5-бром-2-циано-3-метоксипиридина.

## 5-Бром-2-циано-3-хлорпиридин.

Добавляют NaNO<sub>2</sub> (83,0 мг, 1,20 ммоль) к суспензии 3-амино-5-бром-2-цианопиридина (198 мг, 1,00 ммоль) в смеси 37% HCl (2,00 мл) и H<sub>2</sub>O (0,5 мл) при 0°C и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют порошок меди (15 мг) и кипятят смесь с обратным холодильником в течение 30 мин. Охлаждают смесь и заливают льдом, подщелачивая с помощью 5н. раствора NaOH. Экстрагируют EtOAc и промывают органический экстракт соевым раствором, сушат над MgSO<sub>4</sub>. Сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле и элюируют с градиентом 0-30% EtOAc в гексане с получением 110 мг (выход 50%) 5-бром-2-циано-3-хлорпиридина.

## 4-Бромнафталин-1-карбонитрил.

Обрабатывают ультразвуком суспензию 4-бромнафталин-1-иламина (0,974 г, 4,386 ммоль) в смеси воды (6 мл) и концентрированной HCl (2 мл) в течение 10 мин. Охлаждают полученную суспензию до 0°C. Медленно добавляют нитрит натрия (0,336 г, 4,869 ммоль) в воде (2 мл) с такой скоростью, чтобы поддерживать температуру ниже 5°C. Перемешивают полученную смесь в течение 30 мин, после чего нейтрализуют твердым бикарбонатом натрия. Полученный раствор добавляют порциями к раствору цианида калия (0,717 г, 11,010 ммоль) и цианида меди (0,464 г, 5,181 ммоль) в воде (10 мл). Образуется осадок. Нагревают реакционную смесь до 70°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 мин, затем экстрагируют водную реакционную смесь этилацетатом (3×20 мл). Органические фракции объединяют и промывают последовательно водой (30 мл), насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл) и раствором бикарбоната натрия (30 мл). Полученные органические фракции сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); удаляют твердое вещество фильтрацией и фильтрат упаривают под вакуумом. Очищают полученный остаток флэш-хроматографией с градиентом от гексана до 20% этилацетата в гексане с получением 0,864 г (85%) 4-бромнафталин-1-карбонитрила в виде светло-коричневого твердого вещества.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 8,314 (дд, 1H, J=2,4, 7,0 Гц), 8,235 (дд, 1H, J=2,4, 7,0 Гц), 7,836 (д, 1H, J=7,6 Гц), 7,728 (м, 3H).

## 4-Бром-2-фторбензамид.

В колбу помещают кислый оксид алюминия (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) (3,03 г, 29,718 ммоль) и метансульфоновую кислоту (10 мл). Нагревают полученный раствор до 120°C и добавляют 4-бром-2-фторбензонитрил (2,00 г, 9,999 ммоль) в виде одной порции. Перемешивают полученную смесь в течение 30 мин, затем охлаждают до комнатной температуры и выливают в воду (50 мл). Экстрагируют водную смесь дихлорметаном (3×30 мл). Объединяют органические фракции; сушат (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>); твердое вещество удаляют фильтрацией и фильтрат упаривают под вакуумом с получением 2,14 г (98%) 4-бром-2-фторбензамида в виде твердого вещества белого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 7,706 (д, 2H, J=21,1 Гц), 7,598 (дд, 1H, J=1,9, 10,1 Гц), 7,557 (дд, 1H, J=8,0, 8,0 Гц), 7,446 (ддд, 1H, J=0,4, 1,9, 8,1 Гц).

## 5-(4-Бром-2-фторфенил)-1H-тетразол.

В колбу помещают 4-бром-2-фторбензонитрил (3,0 г, 15,0 ммоль) и азидотрибутилолово (10 г, 30,0 ммоль). Нагревают смесь до 80°C, выдерживая при этой температуре в течение 24 ч, затем реакционную смесь охлаждают и разбавляют 15 мл диэтилового эфира. Выливают полученный раствор в 15 мл диэтилового эфира, насыщенные газообразной хлористо-водородной кислотой. Отделяют образовавшееся твердое вещество фильтрацией и промывают гексаном с получением 3,1 г (85%) названного в заголовке соединения.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=243,0 (M+H).

## 5-(4-Бром-2-фторфенил)-1-метил-1H-тетразол.

Добавляют сухой ДМФА к гидриду натрия (0,2 г, 4,8 ммоль), который предварительно трижды промывают гексаном. Охлаждают полученную суспензию до 0°C и добавляют порциями 5-(4-бром-2-фторфенил)-1H-тетразол (1,0 г, 4,4 ммоль). Перемешивают смесь в течение 30 мин, затем добавляют метилиодид (0,68 г, 4,8 ммоль) и продолжают перемешивать реакционную смесь при комнатной температуре, контролируя протекание реакции с помощью ТСХ. После завершения реакции заливают реакционную смесь 10% раствором NaHSO<sub>4</sub> (50 мл); разбавляют этилацетатом (50 мл) и фракции разделяют. Водную фракцию трижды экстрагируют этилацетатом (25 мл). Органические фракции объединяют и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Удаляют твердое вещество фильтрацией и фильтрат упаривают под вакуумом. Хроматографируют остаток на колонке с силикагелем, элюируя 20% этилацетата в гексане, с получением 0,68 г (65%) названного в заголовке материала.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=239,0 (M+N).

5-Бром-4-метил-2-тиофенкарбоксамид.

В колбу помещают метил-5-бром-4-метил-2-тиофенкарбоксилат (5,0 г, 1,0 экв., 21,2 ммоль) и 7н. NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Нагревают смесь в закупоренной пробирке до 100°C, выдерживая при этой температуре в течение 18 ч. Очищают остаток на силикагеле с элюированием 30% EtOAc в гексане с пошаговым градиентом до 80% EtOAc в гексане. Получают 0,7 г (64%).

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=221,8 (M+N).

5-Бром-4-метил-2-тиофенкарбонитрил.

В колбу помещают 5-бром-4-метил-2-тиофенкарбоксамид (1,2 г, 1,0 экв., 5,4 ммоль) и POCl<sub>3</sub> (30 мл). Перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Очищают остаток на силикагеле, элюируя 30% EtOAc в гексане, с получением названного в заголовке соединения (0,7 г, 64%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,27 (с, 1H), 2,17 (с, 3H).

4-Бром-3-метил-2-триофенкарбоксамид.

В колбу помещают 4-бром-3-метил-2-тиофенкарбоновую кислоту (2,0 г, 1,0 экв., 9,0 ммоль) и тионилхлорид (30 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Полученную смесь упаривают под вакуумом, после чего остаток суспендируют в 7н. NH<sub>3</sub> в MeOH (50 мл). Перемешивают в течение 1 ч. Упаривают под вакуумом с получением 1,9 г (100%) названного в заголовке соединения.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=221,8 (M+N).

4-Бром-3-метил-2-фиофенкарбонитрил.

Растворяют 4-бром-3-метил-2-тиофенкарбоксамид в 30 мл POCl<sub>3</sub> и перемешивают смесь при комнатной температуре в течение 18 ч. Затем реакционную смесь упаривают под вакуумом и остаток очищают хроматографией (силикагель, 5% этилацетата в гексане) с получением названного в заголовке соединения (0,9 г, 49%).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 9,44 (с, 1H), 4,40 (с, 3H).

4-Бром-2-фтор-6-метоксибензонитрил.

Способ DF1.

Растворяют 4-бром-2,5-дифторбензонитрил (1,5 г, 6,9 ммоль) в ТГФ (10 мл). Добавляют раствор NaOMe (1,9 г, 25% (мас.) в MeOH (8,3 ммоль)). Перемешивают реакционную смесь в течение ночи при комнатной температуре. Упаривают под вакуумом и очищают хроматографией на силикагеле (градиент 0-50% EtOAc в гексане/30 мин). Упаривают выбранные фракции под вакуумом с получением названного в заголовке соединения (1,5 г, 94%) в виде твердого вещества белого цвета.

Данные <sup>1</sup>H-ЯМР согласуются со структурой соединения.

ТСХ (20% EtOAc в гексане) Rf=0,28.

4-Бром-2-фтор-6-метоксибензальдегид.

Способ DF2.

Растворяют 4-бром-2-фтор-6-метоксибензонитрил (1,15 г, 5,0 ммоль) в дихлорметане (50 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют DIBAL (6,0 мл, 1н. раствор в метилхлориде 1,2 ммоль). Перемешивают реакционную смесь в течение приблизительно 1 ч при 0°C. Добавляют 5н. HCl (20 мл) и перемешивают полученный раствор в течение приблизительно 10 мин. Экстрагируют дихлорметаном, промывают соевым раствором, сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, фильтруют и упаривают под вакуумом. Очищают хроматографией на силикагеле (градиент 0-50% EtOAc в гексане/30 мин). Упаривают выбранные фракции под вакуумом без нагревания с получением названного в заголовке соединения (485 мг, 44%) в виде твердого вещества белого цвета.

Данные <sup>1</sup>H-ЯМР согласуются со структурой соединения.

5-Бром-2-диформетил-1-фтор-3-метоксибензол.

Способ DF3.

Растворяют 4-бром-2-фтор-6-метоксибензальдегид (485 мг, 2,0 ммоль) в дихлорметане (5 мл); добавляют ДАСТ (0,3 мл, 2,2 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение ночи в закупоренной пробирке. Охлаждают до комнатной температуры и переносят непосредственно на картридж для хроматографии на силикагеле. Очищают хроматографией на силикагеле (градиент 0-50% EtOAc в гексане/30 мин) и упаривают под вакуумом с получением названного в заголовке соединения (353 мг, 70% выход) в виде бесцветного масла.

ТСХ (20% EtOAc/гексан) Rf=0,50.

Данные <sup>1</sup>H-ЯМР согласуются со структурой соединения.

## 2-Бром-5-этинилтриметилсиланпиридин.

Кипятят с обратным холодильником смесь 2-бром-5-иодпиридина (1 г, 3,5 ммоль), этинилтриметилсилана (360 мг, 3,67 ммоль), иодида меди(I) (20 мг, 0,1 ммоль) и тетраакис-(трифенилфосфин)палладия(0) (121 мг, 0,01 ммоль) в триэтилаmine (10 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> в закупоренной пробирке в течение 3 дней. Растворитель выпаривают. Очистка сырого остатка хроматографией на силикагеле дает 800 мг (90%) целевого продукта.

## 4-Бром-2-тиофенкарбонитрил.

Кипятят с обратным холодильником смесь 4-бром-2-тиофенкарбоновой кислоты (960 мг, 4,63 ммоль) и SOCl<sub>2</sub> (5 мл) в течение 1 ч. Избыток SOCl<sub>2</sub> выпаривают. К остатку добавляют ТГФ (5 мл). Полученный раствор медленно добавляют по каплям к концентрированному раствору NH<sub>4</sub>OH (15 мл) на ледяной бане. Перемешивают смесь в течение ночи. Смесь упаривают с последующим добавлением EtOAc, промывают солевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub>; фильтруют и упаривают под вакуумом. К остатку добавляют NaCl (307 мг, 5,26 ммоль) и дихлорметан (10 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 30 мин. По окончании добавления POCl<sub>3</sub> (3,36 г, 21,9 ммоль) смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 ч. Разбавляют смесь дихлорметаном и промывают водным раствором NaHCO<sub>3</sub>, солевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub>; фильтруют и упаривают под вакуумом с получением 753 мг целевого продукта.

## 4-Бром-2,6-диметилбензонитрил.

Помещают 4-бром-2,6-диметилфениламин (4,49 г, 22,4 ммоль), воду (25 мл) и концентрированную хлористо-водородную кислоту (8,0 мл) в трехгорлую колбу и обрабатывают ультразвуком до образования суспензии. Охлаждают суспензию до 0°C и добавляют раствор нитрита натрия (1,67 г, 24,2 ммоль) в воде (5 мл) по каплям таким образом, чтобы поддерживать температуру реакции ниже 5°C. Перемешивают реакционную смесь при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 мин после окончания добавления. Осторожно нейтрализуют реакционную смесь твердым бикарбонатом натрия. Нейтрализованную реакционную смесь добавляют порциями в круглодонную колбу, содержащую цианид меди(I) (2,42 г, 27,0 ммоль), калия цианид (3,65 г, 56,1 ммоль) и воду (25 мл), при 70°C. Перемешивают полученный раствор в течение 30 мин при температуре 70°C. Охлаждают реакционную смесь до комнатной температуры и экстрагируют толуолом (3×75 мл). Объединяют органические фракции, промывают водой и солевым раствором. Сушат над сульфатом натрия и упаривают под вакуумом. Очищают флэш-хроматографией (градиент от 2 до 20% этилацетата в гексане) с получением 4-бром-2,6-диметилбензонитрила (3,36 г, 15,99 ммоль, 71%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,50 (с, 1H), 2,46 (с, 6H).

## 4-Бром-2-хлор-6-метилбензонитрил.

Получают по способу, в существенной степени сходному с получением 4-бром-2,6-диметилбензонитрила из 4-бром-2-хлор-6-метилфениламина.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 7,52 (с, 1H), 7,38 (с, 1H) 2,53 (с, 3H).

## 4-Бром-2,6-дихлорбензонитрил.

Получают по способу, в существенной степени сходному с получением 4-бром-2,6-диметилбензонитрила из фениламина.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (с, 2H).

## 4-Бром-3-метоксибензонитрил.

Получают по способу, в существенной степени сходному с получением 4-бром-2,6-диметилбензонитрила из фениламина.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,62 (д, 1H, J=7,9 Гц), 7,09 (дд, 1H, J=7,9 Гц, 1,8 Гц), 7,07 (д, 1H, J=1,8 Гц), 3,91 (с, 3H).

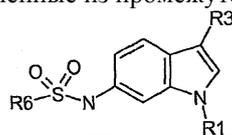
## 4-Бром-2-фтор-5-метилбензонитрил.

Получают по способу, в существенной степени сходному с получением 4-бром-2,6-диметилбензонитрила.

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 (м, 2H), 2,40 (с, 3H).

Соединения, приведенные в табл. 1, могут быть получены из соединения, которое имеет общую структуру индольного ядра, проиллюстрированную как промежуточное соединение 2, в соответствии с описанными выше методиками.

## Соединения, полученные из промежуточного соединения 2



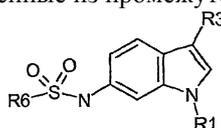
Пр.	R1	R3	R6	Название	Получ. †.	Анал. †
26	Me		Me	N-[ 3-( 3-Цианофенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	A, C, E, I	343,0 (M+NH <sub>4</sub> )
27			Me	N-[ 3-( 4-Циано-3-фторфенил)-1-циклопентил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	B, D, G, I	415,1 (M+NH <sub>4</sub> )
31			Me	N-[ 1-( (S)-втор-Бутил)-3-( 4-циано-3-фторфенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, D, G, I	403,3 (M+NH <sub>4</sub> )
46			циклопропил	N-[ 1-( (R)-втор-Бутил)-3-( 4-цианофенил)-1Н-индол-6-ил] циклопропансульфонамид	BB, C, G, I	394,3 (M+H), 392,0 (M-H)
47			Me	N-[ 1-( (R)-втор-Бутил)-3-( 4-цианофенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, C, G, I	368,0 (M+H)
49			Me	N-[ 1-втор-Бутил-3-( 5-цианотиофен-2-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, AA, F, I	374,0 (M+1)
51			Me	N-[ 1-втор-Бутил-3-( 5-цианотиофен-2-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, AA, F, I	374,0 (M+1)
52			Me	N-[ 1-втор-Бутил-3-( 5-(гидроксииминометил) тиофен-2-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, AA, F, I, Z-1*, Z-2	392,0 (M+H)
53	1-бутил		Me	N-[ 1-Бутил-3-( 4-циано-3-фторфенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	A, AA, F, I	384,0 (M-1)
57			Me	N-[ 1-втор-Бутил-3-( 4-цианофенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, C, F, I	385,0 (M+NH <sub>4</sub> )
58			Me	N-[ 3-( 4-Цианофенил)-1-( (S)-1-фенилэтил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, C, G, I	414,13 (M-H)
62			Me	2, 6-Дифтор-1-( N-метоксииминил)-4-( 1-( S-3-метоксипропан-2-ил)-6-метансульфоиламино-1Н-индол-3-ил) бензол	LL, DD, AA, G, I, Z-1*, Z-2	450,0 (M-H)
294			Me	N-[ 3-( 4-Циано-3-фторфенил)-1-циклопропилметил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	A, D, G, I	382,1 (M-H)
295			Me	N-[ 3-( 4-Циано-3-фторфенил)-1-изобутил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	A, C, F, I	384,0 (M-H)

† Если не указано иное, под данными анализа подразумеваются данные масс-спектра.

‡ Способ получения из получения, которое ссылается на схемы 1-6 и сопроводительное описание экспериментов.

Соединения, приведенные в табл. 2, могут быть получены из соединения, которое имеет общую структуру индольного ядра, проиллюстрированную как промежуточное соединение 3 в соответствии с методиками, приведенными выше.

## Соединения, полученные из промежуточного соединения 3



Пр.	R1	R3	R6	Название	Получ. †	Анал. †
25	Me		Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-метил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, E, I	343,0 (M+NH <sub>4</sub> )
29	i-Bu		Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-изобутил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, E, I	385,3 (M+NH <sub>4</sub> )
32	Me			[3-(4-Цианофенил)-1-метил-1H-индол-6-ил] амид тиофен-2-сульфоновой кислоты	C, E, I,	411,0 (M+NH <sub>4</sub> )
33	Me		Et	Этансульфовая кислота [3-(4-цианофенил)-1-метил-1H-индол-6-ил] амид	C, E, I	357,0 (M+NH <sub>4</sub> )
34	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Хлорфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, H, I	361,0 (M-1)
35	изо-Pr		Me	N-[3-(3,4-Дихлорфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, H, I	395,0 (M-1)
36	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Хлорфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, H, I	361,0 (M-1)
38	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, E, I	389,0 (M+NH <sub>4</sub> )
39	Me		циклопропил	[3-(4-Цианофенил)-1-метил-1H-индол-6-ил] амид циклопропансульфоновой кислоты	C, E, I	369,0 (M+NH <sub>4</sub> )
40	изо-Pr			[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] амид тиофен-2-сульфоновой кислоты	C, E, I	457,0 (M+NH <sub>4</sub> )
41	изо-Pr		циклопропил	Циклопропансульфоновой кислоты [3-(4-циано-3-фторфенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] амид	D, E, I	415,0 (M+NH <sub>4</sub> )
43	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Цианотиофен-2-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, G, I	360,0 (M+H)
56			Me	N-[3-(5-Цианотиофен-2-ил)-1-изобутил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, G, I	374,0 (M+H)
60			Me	N-[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-изобутил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	C, F, I	403,0 (M+NH <sub>4</sub> )
70			Me	Гидрохлорид N-[3-(6-Цианопиридин-3-ил)-1-(1-этилпропил)-1H-индол-6-ил] метансульфонамида	C, F, I	383,0

101			Me	Гидрохлорид (S)-N-[1-втор-Бутил-3-(6-цианопиридин-3-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамида	C, F, I	369,0
102			Me	Гидрохлорид (R)-N-[1-втор-Бутил-3-(6-цианопиридин-3-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамида	C, F, I	369,0
103			Me	N-[3-(6-Цианопиридин-3-ил)-1-циклопентил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C, F, I	381,3
104	Me		Me	N-(1-Метил-3-фенил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	C, E, I	301,0 (M+H)
105	Me		Me	N-[3-(4-Метоксифенил)-1-метил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C, E, I	331,0 (M+H)
106	изо-Pr			[3-(4-Цианофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] амид тиофен-2-сульфоновой кислоты	C, E, I	422,0 (M+H)
78	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Циано-1-метил-1Н-пиррол-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, F, I	357,0 (M+H)
108	изо-Pr		Me	N-(1-Изопропил-3-м-толил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	R, H, I	341,13 (M+H)
109	изо-Pr		Me	N-(3-Бензо[1,3]диоксол-5-ил-1-изопропил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	R, H, I	373,0 (M+H)
110	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(2-метоксифенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	R, H, I	359,14 (M+H)
111	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Ацетилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	R, H, I	371,47 (M+H)
112	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Фтор-2-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	R, H, I	361,14 (M+H)

113	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Ацетилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	R, H, I	371,14 (M+H)
114	изо-Pr		Me	N-(1-Изопропил-3-нафталин-2-ил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	R, H, I	379,15 (M+H)
115	изо-Pr		Me	N-Циклопропил-4-(1-изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил) бензамид	R, H, I	412,17 (M+H)
116			Me	N-[3-(3-Хлор-4-цианофенил)-1-изобутил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	419,0 (M+NH <sub>4</sub> )
93	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Гидроксифенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	R, H, I	345,13 (M+H)
117	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Цианофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C, F, I	354,0 (M+H)
118	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Хлор-5-цианотиофен-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C, G, I	411,0 (M+NH <sub>4</sub> )
119	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(3-метоксифенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	R, H, I	359,14 (M+H)
120	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(3-винилфенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	R, H, I	355,15 (M+H)
121	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Циано-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	***	358,0 (M+H)
122	изо-Pr		изо-Pr	[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] амид пропан-2-сульфоновой кислоты	D, G, I	417,0 (M+NH <sub>4</sub> )
123	изо-Pr		Et	[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] амид этансульфоновой кислоты	D, G, I	403,3 (M+NH <sub>4</sub> )
124	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Циано-2-этил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	***	372,15 (M+H)

125	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Циано-4-метилтиофен-2-ил) -1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA, G, I	374,09 (M+H)
126	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Хлор-3-фторфенил) -1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA, G, I	379,07 (M-H)
127	n-Pr		Me	N-[ 3-(3-Хлор-4-цианофенил) -1-пропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C, G, I	386,1 (M-H)
128	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Дифторметилфенил) -1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, F, I	377,1 (M-H)
129	изо-Pr		Me	Гидрохлорид N-[ 1-Изопропил-3-(5-трифторметилпиридин-3-ил) -1Н-индол-6-ил] метансульфонамида	C, F, I	396,0 (M-H)
130			Me	(R)-N-[ 1-втор-Бутил-3-(4-циано-3-метоксифенил) -1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	396,2 (M-H)
131			Me	(S)-N-[ 1-втор-Бутил-3-(4-циано-3-метоксифенил) -1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	396,2 (M-H)
132			Me	(R)-N-[ 1-втор-Бутил-3-(3-хлор-4-цианофенил) -1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	400,2 (M-H)
133			Me	(S)-N-[ 1-втор-Бутил-3-(3-хлор-4-цианофенил) -1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	400,0 (M-H)
134	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Цианофуран-2-ил) -1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C, F, I	342,2 (M-H)
135	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Цианотиофен-3-ил) -1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C, F, I	358,3 (M-H)
74	изо-Pr		Me	Этиловый эфир 4-(1-изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил) бензойной кислоты	C, F, I	399,3 (M-H)
298	n-Bu		Me	N-[ 3-(4-Циано-3-фторфенил) -1-пропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	389,3 (M+NH <sub>4</sub> )
297	изо-Pr		циклопропил	N-[ 3-(5-Цианотиофен-2-ил) -1-изопропил-1Н-индол-6-ил] амид циклопропилсульфоновой кислоты	AA, F, I	356,3 (M+H)
299			Me	N-[ 1-( (R) -втор-Бутил) -3-(4-циано-3-фторфенил) -1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	403,0 (M+NH <sub>4</sub> )
300	изо-Pr		Me	N-[ 3-[ 3-фтор-4-(гидроксиминометил) фенил] -1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA, G, I, Z-1*, Z-2*	

\*\*\* См. экспериментальный раздел.

† Если не указано иное, под данными анализа подразумеваются данные масс-спектра.

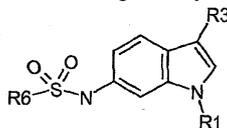
‡ Способ получения из получения, которое ссылается на схемы 1-6 и сопроводительное описание экспериментов.

\* См. способы Z-1 и Z-2 ниже.

Соединения, приведенные в табл. 3, могут быть получены из соединения, которое имеет общую структуру индольного ядра, проиллюстрированную как промежуточное соединение 4 в соответствии с методиками, приведенными выше.

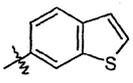
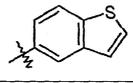
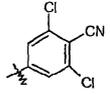
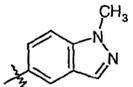
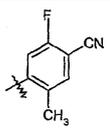
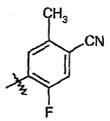
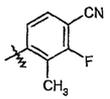
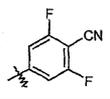
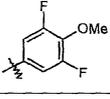
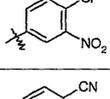
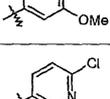
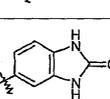
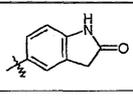
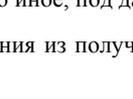
Таблица 3

Соединения, полученные из промежуточного соединения 4



Пр.	R1	R3	R6	Название	Получ. †	Анал. †
37	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Трифторметилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, H, I	397,0 (M+H)
42	изо-Pr		Me	N-[3-(3,4,5-Трифторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, H, I	383,0 (M+H)
44	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Цианопиридин-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, E, I	355,0 (M+H)
48	изо-Pr		Me	N-[3-(6-Цианопиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, H, I	355,0 (M+H)
49	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-3-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, E, I	368,0 (M+H)
50	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-3-хлорфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, F, I	405,0 (M+NH <sub>4</sub> )
58	изо-Pr		Me	N-[3-(3,5-дифторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, H, I	365,0 (M+H)
61	изо-Bu		Me	N-[3-(6-Цианопиридин-3-ил)-1-изобутил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, H, I	369,0 (M+H)
142	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Фтор-4-трифторметилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	413,1 (M-H)
143	изо-Pr		Me	N-[3-(3,5-Дихлор-4-дифторметилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	445,0 (M-H)
144	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Хлор-4-дифторметил-5-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	425,1 (M-H)
145	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Хлор-4-дифторметилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	411,1 (M-H)

146	изо-Pr		Me	N-[ 3-(3-Дифторметил-4-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	397,0 (M+H)
147	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Дифторметилтиофен-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	385,0 (M+H)
148	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Дифторметил-3-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	391,1 (M+H)
149	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-дифторметил-3-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	407,1 (M-H)
154	изо-Pr		Me	Метилвый эфир 4-(1-изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил) бензойной кислоты	C, F, I	385,3 (M-H)
87	изо-Pr		Me	4-(1-Изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил) бензамид	C, F, I	370,3 (M-H)
155	изо-Pr		Me	N-[ 3-[ 3-Фтор-4-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил) фенил]-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, F, I	429,0 (M+H), 427,0 (M-H)
156	изо-Pr		Me	N-(1-Изопропил-3-[ 5-(1-метил-1Н-тетразол-5-ил) тиофен-2-ил]-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	O, F, I	417,0 (M+H), 415,0 (M-H)
157	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Циано-4-метилтиофен-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, F, I	372,0 (M-H)
158	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Циано-3-метилтиофен-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, F, I	374,0 (M+H), 372,2 (M-H)
159	изо-Pr		Me	N-[ 3-(3,5-Диметилизоксазол-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, F, I	348 (M+H), 346,2 (M-H)
160	изо-Pr		Me	N-[ 3-(3-Хлор-4-циано-5-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, H, I	348 (M+H), 346,2 (M-H)
161	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Циано-3,5-диметилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, F, I	382,0 (M+H)

161	изо-Pr		Me	N-(3-Бензо[ b] тиофен-6-ил-1-изопропил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	D, G, I	407,1 (M+Na)
95	изо-Pr		Me	N-(3-Бензо[ b] тиофен-5-ил-1-изопропил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	D, G, I	407,1 M+Na
162	изо-Pr		Me	N-[ 3-(3,5-Дихлор-4-цианофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, H, I	439,3 (M+NH <sub>4</sub> )
107	изо-Pr		Me	N-[ 1-Изопропил-3-(1-метил-1Н-индазол-5-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	383,2 (M+H)
167	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Циано-5-фтор-2-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	384,1 (M-H)
168	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Циано-2-фтор-5-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	384,1 (M-H)
169	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Циано-3-фтор-2-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	403,0 (M+NH <sub>4</sub> )
170	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Циано-3,5-дифторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	407,0 (M+NH <sub>4</sub> )
179	изо-Pr		Me	N-[ 3-(3,5-Дифтор-4-метоксифенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA, G, I	395,12 (M+H)
180	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Хлор-3-нитрофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA, G, I	406,0634 (M-H)
181	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Циано-3-метоксифенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D, G, I	382,0 (M-H)
182	изо-Pr		Me	N-[ 3-(6-Хлорпиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, G, I	362,0 (M-H)
183	изо-Pr		Me	N-[ 1-Изопропил-3-(2-оксо-2,3-дигидро-1Н-бензимидазол-5-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O, F, I	385,3 (M+H)
184	изо-Pr		Me	N-(1-Изопропил-2'-оксо-2',3'-дигидро-1Н,1'Н-[3,5'] бисиндолил-6-ил) метансульфонамид	O, F, I	384,3 (M+H)

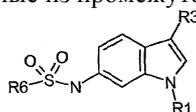
† Если не указано иное, под данными анализа подразумеваются данные масс-спектра.

‡ Способ получения из получения, который ссылается на схемы 1-6 и сопроводительное описание экспериментов.

Соединения, приведенные в табл. 4, могут быть получены из соединений, имеющих общую структуру индольного ядра, проиллюстрированную как промежуточное соединение 4-А, в соответствии с методиками, приведенными выше.

Таблица 4

Соединения, полученные из промежуточного соединения 4-А



Пр.	R1	R3	R6	Название	Получ. †	Анал. †
178	изо-Pr		Me	N-[ 3-(6-Циано-5-фторпиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	X	373,0 (M+H)
186	изо-Pr		Me	N-[ 3-(2,2-Дифторбензо[1,3]диоксол-5-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	X	409,0 (M+H)
187	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Диформетилпиридин-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	X	380,0 (M+H)
188	изо-Pr		Me	N-[ 3-(2,3-Дигидробензо[1,4]диоксин-6-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	X	387,2 (M+H)
189	изо-Pr		Me	N-[ 3-(6-Циано-5-метилпиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	369,0 (M+H)
190	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Хлор-6-цианопиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	389,0 (M+H)
191	изо-Pr		Me	N-[ 3-(6-Циано-5-метоксипиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	385,1 (M+H)
96	изо-Pr		Me	N-[ 1-Изопропил-3-(2-оксо-2Н-хромен-6-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	O	397,0 (M+H)
97	изо-Pr		Me	N-[ 1-Изопропил-3-(1-оксо-1,3-дигидроизобензофуран-5-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	Q* *	385,0 (M+H)
192	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Циано-2-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	Q	366,2 (M-H)
193	изо-Pr		Me	N-[ 1-Изопропил-3-(1-оксоиндан-5-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	383,0 (M+H)
194	изо-Pr		Me	N-[ 3-(4-Этинилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	353,0 (M+H)
195	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Хлор-4-циано-2-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	***	400,09 (M-H)
196	изо-Pr		Me	N-[ 3-(5-Циано-3-метокситиофен-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	388,08 (M-H)
197	изо-Pr		Me	N-[ 1-Изопропил-3-(4-нитрофенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	374,3 (M+H)

198	изо-Pr		Me	N-(3-Вензофуран-6-ил-1-изопропил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	AA	367,0 (M-H)
199	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(5-нитротиофен-2-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	378,0 (M-H)
200	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Фтор-4-нитрофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	390,0 (M-H)
201	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(3-метокси-4-нитрофенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	402,0 (M-H)
202	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Хлор-2-нитрофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	406,06 (M-H)
203	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-3-нитрофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	397,0 (M-H)
204	изо-Pr		Me	N-Циклопропил-2-фтор-4-(1-изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил) бензамид	AA	430,2 (M+H)
205	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Хлор-4-циано-2-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	400,09 (M-H)
206	изо-Pr		Me	N-(1-Изопропил-2',3'-дигидро-1Н,1'Н-[3,5'] бииндолил-6-ил) метансульфонамид	S	370,2 (M+H)
207	изо-Pr		Me	N-[3-(3,5-Дифтор-4-гидроксиметилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	393,3 (M-H)
208	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(1,2,3,4-тетрагидрохинолин-6-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	S	384,0 (M+H), 382,3 (M-H)
209	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Дифторметил-3,5-дифторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	Q	413,1 (M-H)
210	изо-Pr		Me	N-[3-(6-Дифторметилпиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	Q	380,3 (M+H)
211	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Этинилпиридин-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	***	354,3 (M+H)

212	изо-Pr		Me	Гидрохлорид N-[1-изопропил-3-(6-нитропиридин-3-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамида	C	373,0 (M-H)
223	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Хлортиофен-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	J	<sup>1</sup> H-ЯМР
224	изо-Pr		Me	2-фтор-4-(1-изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил) бензамид	AA	390,3 (M+H)
138	изо-Pr		Me	Гидрохлорид N-[1-Изопропил-3-(5-трифторметилпиридин-3-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамида	CC	398,0
139	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Циано-4-метилтиазол-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	CC	375,0 (M+H)
140	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Дифторметоксифенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	CC	395,0 (M+H)
141	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Дифторметил-3-фтор-5-метоксифенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	CC	425,3 (M-H)
151	изо-Pr		Me	N-[3-(6-Дифторметилпиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	CC * DF2 DF3	378,3 (M-H)
152	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(5-трифторметилпиридин-2-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	CC	398,0 (M+H)
153	изо-Pr		Me	N-[3-(5-Цианотиазол-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	CC	361,0 (M+H)
164	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-2-метоксифенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]-2-метансульфонамид	Q	384,3 (M+H)
165	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-2-этилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	Q	382,0 (M+H)
166	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-2-дифторметилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	Q	421,3 (M+NH <sub>4</sub> )
177	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Циано-3-фтор-5-метоксифенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	AA	419,0 (M+NH <sub>4</sub> )
178	изо-Pr		Me	N-[3-(6-Циано-5-фторпиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	X	373,0 (M+H)
70	изо-Pr		Me	Амид 5-(1-изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил) тиофен-2-карбоновой кислоты	R	394 (M+H)
137	изо-Pr		Me	N-[3-(6-Аминопипридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	F	343,3 (M-H)

\* См. способы DF1 и DF2 выше.

\*\* Способ Q без обработки микроволнами.

† Если не указано иное, под данными анализа подразумеваются данные масс-спектра.

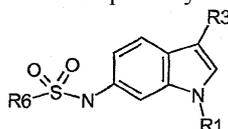
‡ Способ получения из получения, которое ссылается на схемы 1-6 и сопроводительное описание экспериментов.

\*\*\* См. экспериментальный раздел ниже.

Соединения, приведенные в табл. 5, могут быть получены из соединения, имеющего общую структуру индольного ядра, проиллюстрированную как промежуточное соединение 100 в соответствии с методиками, приведенными выше.

Таблица 5

Соединения, полученные из промежуточного соединения 100



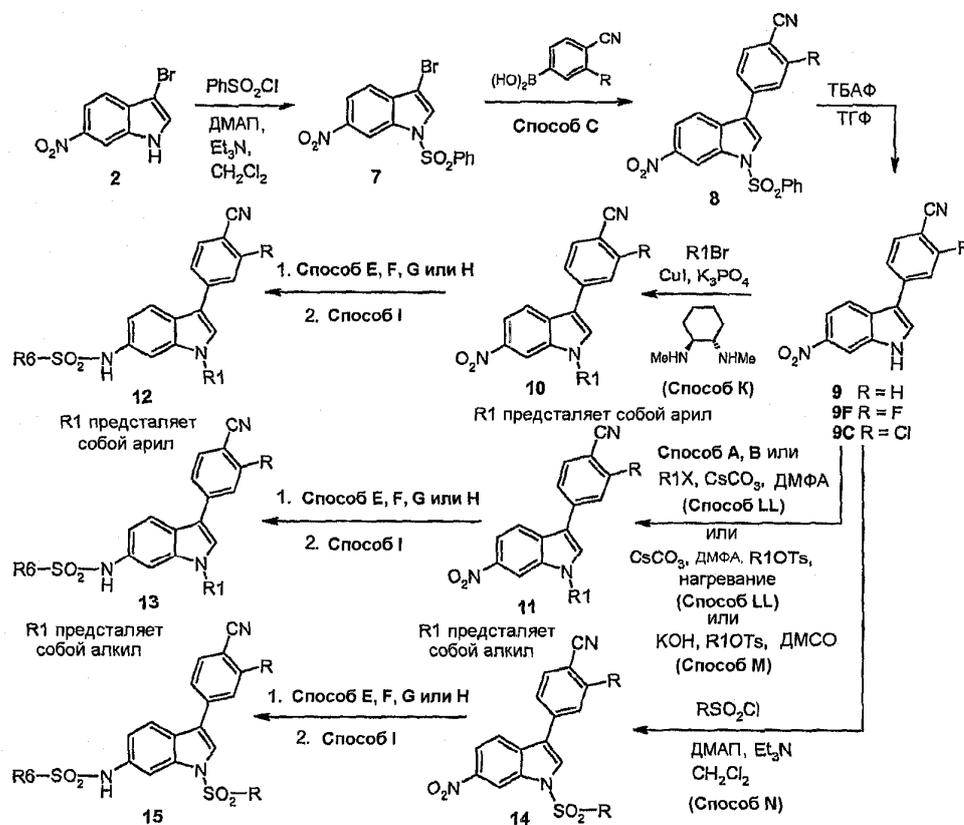
Пр.	R1	R3	R6	Название	Получ. ‡	Анал. †
30	Me		Me	N-[1-Метил-3-(4-нитрофенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	346,0 (M+H)
225	Et		Me	N-[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-этил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	D	356,2 (M+H)
226	изо-Pr		Me	N-[3-(2-Фторпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	S	348,0 (M+H)
227	изо-Pr		Me	N-[3-(6-Фторпиридин-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	S	348,0 (M+H)
83	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(4-метилсульфанилфенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	373,4 (M+H)
84	изо-Pr		Me	N-[3-(3-Фтор-4-метилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	361,2 (M+H)
85	изо-Pr		Me	N-(1-Изопропил-3-фенил-1Н-индол-6-ил) метансульфонамид	C	327,2 (M+H)
86	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(4-метокси-3-метилфенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	371,2 (M+H)
88	изо-Pr		Me	N-[1-Изопропил-3-(6-метоксипиридин-3-ил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	358,0 (M+H)
228	изо-Pr		Me	N-[3-(2-Хлорпиридин-4-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	C	362,0 (M+H)

† Если не указано иное, под данными анализа подразумеваются данные масс-спектра.

‡ Способ получения из соединения, которое ссылается на схемы 1-6 и сопроводительное описание экспериментов.

Альтернативные схемы синтеза, которые могут быть использованы для получения индолов, описанных в данном изобретении, проиллюстрированы на схеме 3, которая может быть осуществлена с использованием соединения, имеющего ядро индола, проиллюстрированное как промежуточное соединение 9, 9F или 9C. Некоторые из способов, обозначенных на схеме полужирным начертанием шрифта, описаны выше; другие способы описаны ниже, после схемы.

Схема 3



#### 1-Бензолсульфонил-3-бром-6-нитро-1H-индол (7)

Добавляют триэтиламин ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) (6,7 мл, 48 ммоль, 4 экв.) и ДМАП (240 мг, 2,0 ммоль, 0,1 экв.) к суспензии 3-бром-6-нитроиндола, 2 (4,82 г, 20 ммоль) в 100 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Раствор перемешивают до тех пор, пока 3-бром-6-нитроиндол не растворится, после чего добавляют бензолсульфонилхлорид (3,1 мл, 24 ммоль, 1,2 экв.). Раствор перемешивают в течение ночи. Образовавшийся осадок отфильтровывают, промывают  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и фильтрат собирают с получением 6,83 г названного в заголовке соединения.

Последовательно промывают объединенные фильтраты 1 М  $\text{HCl}$  насыщенным раствором бикарбоната натрия и соевым раствором. Сушат органическую фракцию над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют, после чего фильтрат упаривают. Кипятят полученное твердое вещество приблизительно в 30 мл  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и небольшим количестве  $\text{MeOH}$ , добавляют 30 мл гексана, дают остыть, после чего осадок отфильтровывают с получением дополнительно 1,3 г названного в заголовке соединения.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,74 (д, 1H,  $J=2,2$  Гц), 8,58 (с, 1H), 8,19 (дд, 1H,  $J=2,2$ , 8,8 Гц), 8,08-8,05 (м, 2H), 7,75-7,68 (м, 2H), 7,63-7,59 (м, 2H).

#### 4-(1-Бензолсульфонил-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (8)

Названное в заголовке соединения получают из 1-бензолсульфонил-3-бром-6-нитро-1H-индола (7) и 4-цианофенилбороновой кислоты с использованием способа С, описанного выше для 4-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрила (5). Очищают осаждением из смеси  $\text{EtOAc}$ /гексан.

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  8,78 (д, 1H,  $J=1,8$  Гц), 8,73 (с, 1H), 8,17 (дд, 1H,  $J=2,2$ , 8,8 Гц), 8,14-8,11 (м, 2H), 8,07 (д, 1H,  $J=8,8$  Гц), 7,97-7,92 (м, 4H), 7,72 (тт, 1H,  $J=1,3$ , 7,5 Гц), 7,63-7,59 (м, 2H).

#### 4-(6-Нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (9)

Добавляют 100 мл 1 М ТБАФ в ТГФ к суспензии 4-(1-бензолсульфонил-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрила 8 (14,3 г, 35 ммоль) в 50 мл ТГФ. Протекание реакции контролируют с помощью ТСХ. Если обнаруживается исходный материал, добавляют дополнительное количество 1 М ТБАФ в ТГФ до тех пор, пока реакция не завершится. Реакционную смесь выливают в 200 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия, после чего экстрагируют полученный раствор  $3 \times \text{EtOAc}$ . Объединяют органические фракции и промывают экстракты насыщенным водным раствором бикарбоната, водой (2 $\times$ ), соевым раствором. Сушат полученный органический раствор над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют, после чего удаляют органический растворитель с получением твердого вещества. Снова растворяют твердое вещество при-

близительно в 400 мл ацетона при нагревании, после чего добавляют приблизительно 100 мл гексана до образования осадка. Раствору дают остыть, после чего осадок собирают. Упаривают фильтраты и остаток повторно растворяют приблизительно в 300 мл смеси 50% ацетона/гексан при нагревании. Раствору дают остыть, после чего помещают в морозильную камеру при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$ , выдерживая при этой температуре в течение ночи. Собирают образовавшиеся кристаллы. Объединенный выход названного в заголовке соединения составляет 6,71 г, 25,5 ммоль, 72%.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с отрицательным зарядом)=262,0 (M-1).

#### 2-Фтор-4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (9F)

А. Растворяют 2-фтор-4-бромбензонитрил (200 г, 990 ммоль, 1,00 экв.) и триизопропилборат (228 г, 1188 ммоль, 1,2 экв.) в 700 мл ТГФ и 1400 мл толуола. Охлаждают смесь на бане со смесью сухой лед/ацетон до внутренней температуры  $-75^{\circ}\text{C}$ . Медленно добавляют  $\text{H-BuLi}$  (396 мл 2,5 М раствора в гексане) на протяжении 2 ч. По окончании добавления образуется суспензия светло-красного цвета. Раствор перемешивают при  $-74^{\circ}\text{C}$ , выдерживая при этой температуре в течение 15 мин, дают раствору нагреться до  $-20^{\circ}\text{C}$ , после чего гасят с помощью 1500 мл 2,5 М  $\text{HCl}$ . Дают раствору нагреться до комнатной температуры. Фракции разделяют, экстрагируют водную фракцию  $\text{EtOAc}$ , сушат объединенные органические фракции с помощью  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фильтруют и упаривают под вакуумом с получением твердого вещества светло-коричневого цвета. Растирают твердое вещество с гексаном и переносят в воронку со стеклянным фильтром. Еще раз промывают гексаном с получением фильтрата бледно-желтого цвета. Перемешивают твердое вещество светло-коричневого цвета с холодным  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  и фильтруют. Промывают небольшим объемом  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением твердого вещества практически белого цвета и фильтрата коричневого цвета. Сушат твердое вещество в вакуумной печи при температуре  $40^{\circ}\text{C}$  с получением 112 г (679 ммоль, 69%) 3-фтор-4-цианофенилбороновой кислоты в виде твердого вещества практически белого цвета.

В. 4-(1-Бензолсульфонил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-2-фторбензонитрил из 1-бензолсульфонил-3-бром-6-нитро-1H-индола (7) и 3-фтор-4-цианофенилбороновой кислоты с использованием способа АА:  $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ , [(трет-Бу<sub>3</sub>) $\text{PH}$ ] $\text{BF}_4$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , ТГФ,  $\text{H}_2\text{O}$ . Очищают осаждением из смеси  $\text{EtOAc}$ /гексан. Удаляют бензолсульфонильную защитную группу с использованием ТБАФ и ТГФ, как описано для 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрила (9) выше.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с отрицательным зарядом)=280,0 (M-1).

#### 4-(6-Нитро-1-пиридин-3-ил-1H-индол-3-ил)бензонитрил (10, R1=пиридин)

##### Способ К.

Объединяют 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил, 9 (265 мг, 1,0 ммоль), трехосновный фосфат калия (513 мг, 2,4 ммоль), иодид меди(I) (38 мг, 0,2 ммоль) и 2 мл ДМФА во флаконе объемом 4 мл. Добавляют 3-бромпиридин (120 мкл, 1,2 ммоль) и рацемический транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (127 мкл, 0,8 ммоль). Нагревают раствор до температуры  $110^{\circ}\text{C}$ . Раствор перемешивают в течение ночи. Раствору дают остыть до комнатной температуры, осадок желтого цвета отфильтровывают и промывают последовательно ДМФА, смесью ДМФА/ $\text{H}_2\text{O}$  (1:1),  $\text{H}_2\text{O}$ , ДМФА,  $\text{EtOAc}$  и затем гексаном. Осадок сушат под вакуумом с получением 301 мг, 0,88 ммоль, 88% названного в заголовке соединения.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=341,0 (M+N).

#### 4-[1-(3-Метилбутил)-6-нитро-1H-индол-3-ил]бензонитрил (11, R1=изо-Pr)

##### Способ L.

Добавляют  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (1,0 г, 1,88 ммоль) к раствору 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрила, 9, (100 мг, 0,37 ммоль) и изопентилбромида (0,1 мл, 0,75 ммоль) в ДМФА (10 мл). Перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Удаляют растворитель (ДМФА) с получением твердого вещества, которое распределяют между  $\text{EtOAc}$  и  $\text{H}_2\text{O}$ . Последовательно промывают органическую фракцию  $\text{H}_2\text{O}$  и соевым раствором, затем органическую фракцию сушат над  $\text{MgSO}_4$ . Фильтруют и растворитель удаляют с получением твердого вещества. Очищают хроматографией на колонке с силикагелем (градиент 0-100%  $\text{EtOAc}$  в гексане) и упаривают до сухого состояния с получением 180 мг (95%) названного в заголовке соединения.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=334,3 (M+N).

#### 4-[1-(Цианометилметил)-6-нитро-1H-индол-3-ил]-2-фторбензонитрил

##### Способ LL.

Добавляют 2-фтор-4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (1,24 ммоль; 350 мг), карбонат цезия (3,61 ммоль, 1,18 г) и диметилформамид (10 мл) в реакционный сосуд, оборудованный мешалкой. Перемешивают полученную смесь в течение 10 мин при комнатной температуре, затем добавляют цианометилметилловый эфир толуол-4-сульфоново́й кислоты (3,11 ммоль, 701 мг). Перемешивают полученную смесь в течение 5 ч при температуре  $55^{\circ}\text{C}$ . Разбавляют полученный материал водой (25 мл), соевым раствором (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органические фракции разделяют и экстрагируют получен-

ную водную смесь этилацетатом (2×) и дихлорметаном, содержащим 10% метанола (2×). Органические фракции объединяют и упаривают под вакуумом приблизительно до 1/2 объема. Полученную смесь промывают водой и растворитель выпаривают под вакуумом. Растирают полученное твердое вещество желтого цвета с горячим дихлорметаном. Твердое вещество отделяют вакуумной фильтрацией и промывают смесью 50% дихлорметан в гексане с получением названного в заголовке соединения (196 мг, 47%) в виде аморфного твердого вещества желтого цвета.

МС (электрораспыление с отрицательным зарядом) отношение массы к заряду 333,0 (M-1), 393,0 (M-1+OAc).

4-(1-Циклопентил-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (11, R1=циклопентил)

Способ М.

Добавляют гранулы КОН (200 мг, 3,42 ммоль) к раствору 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрила, 9, (150 мг, 0,57 ммоль) в ДМСО (10 мл). После растворения гранул КОН добавляют циклопентилтозилат (210 мг, 0,85 ммоль) в ДМСО (3 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Добавляют дополнительное количество циклопентилтозилата (210 мг, 0,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивают дополнительно в течение 6 ч. Добавляют дополнительное количество циклопентилтозилата (210 мг, 0,85 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре. Полученную реакционную смесь заливают смесью 5н. HCl/лед. Экстрагируют погашенную реакционную смесь EtOAc. Промывают EtOAc экстракты солевым раствором. Сушат органическую фракцию над MgSO<sub>4</sub>, фильтруют и растворитель удаляют с получением твердого вещества. Очищают хроматографией на колонке с силикагелем (градиент 0-100% EtOAc в гексане), собирают фракции и растворитель удаляют с получением 110 мг (58%) названного в заголовке соединения.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=332,2 (M+H).

4-[6-Нитро-1-(пиридин-3-сульфонил)-1H-индол-3-ил]бензонитрил (14, R1=3-пиридинилсульфонат)

Способ N.

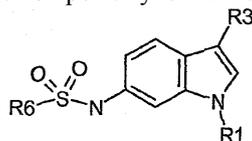
Объединяют 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил, 9, (290 мг, 1,1 ммоль), 4-диметиламинопиридин (14 мг, 0,11 ммоль), триэтиламин (740 мкл, 5,3 ммоль), метиленхлорид (7,0 мл) и диметилформамид (2,5 мл) в колбе объемом 25 мл. Добавляют гидрохлорид 3-пиридинсульфонилхлорида (283 мг, 1,32 ммоль). Раствор перемешивают в течение ночи. Осадок отделяют фильтрованием и промывают 3× метиленхлоридом с получением 251 мг, 0,62 ммоль, 56% названного в заголовке соединения.

ЖХМС (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=405,0 (M+H).

Сразу после получения целевых промежуточных соединений 10, 11 и 14 с введенными функциональными группами с использованием общих способов, описанных выше, 6-нитрогруппа может быть восстановлена до амина с использованием общих методик, приведенных выше для схемы 1, т.е. способов E-H, после чего амин может быть превращен в алкилсульфонамид с использованием подходящего алкилсульфонилхлорида, как описано в способе I выше, с получением целевых 6-алкилсульфонамидов 12, 13 и 15.

Соединения, приведенные в табл. 6, могут быть получены в соответствии с описанными выше методиками, с использованием в качестве исходных материалов промежуточных соединений 9, 9F или 9C на схеме 2.

Соединения, полученные из промежуточных соединений 9, 9С или 9F



Пр.	R1	R3	R6	Название	Получ. †	Анал. †
26	n-Pr		Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-пропил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	A, E, I	371,0 (M+NH <sub>4</sub> )
27	Et		Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-этил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	A, G, I	357,2 (M+NH <sub>4</sub> )
28	изо-Pr		Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	A, E, I	354,0 (M+H)
46	MeSO <sub>2</sub> -		Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-метансульфонил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	N, F, I	388,0 (M-H)
54			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-изопропансульфонил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	N, F, I	416,3 (M-1)
55			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(пиридин-3-сульфонил)-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	N, F, I	451,2 (M-1)
57			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(3-метилбутил)-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	L, F, I	382,3 (M-H)
63			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-циклопентил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	M, F, I	380,2 (M-H)
64			Me	Метилловый эфир [3-(4-цианофенил)-6-метансульфониламиноиндол-1-ил] уксусной кислоты	A, F, I	382,0 (M-H)
136			Me	N-(R)-3-(4-циано-3-фторфенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	LL, G, I	417,0 (M+MH <sub>4</sub> )
77			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-циклогексилметил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	L, F, I	406,0 (M-H)
229			Me	4-(1-(2-Метоксиэтил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL†, F, I	368,3 (M-H)
230			Me	4-(1-(3-Метоксипропан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL, † F, I	384,1 (M+H)

231			Me	4-(1-(S-3-Метоксипропан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL†, F, I *ВЭЖХ - А; 8,67 мин	406,1 (M+Na)
232			Me	4-(1-(R-3-Метоксипропан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL† F, I *ВЭЖХ - А; 9,63 мин	406,1 (M+Na)
234			Me	4-(1-(2-Тетрагидрофуранилметил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	L, G, I, *ВЭЖХ - В; Rt = 2,87 мин	368,3 (M-H)
235			Me	2-Фтор-4-(1-(S-3-метоксипропан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL†, G, I	400,0 (M-H)
236			Me	4-(1-(3-Тетрагидрофуранилметил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL†, G, I, *ВЭЖХ - С; Rt=10,68 мин	394,0 (M-H)
239			Me	2-Фтор-4-(1-(метилмеркаптилметил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	L, G, I	388,0 (M-H)
240	изо-Pr		Me	E-(1-(N-Метоксиимино)-2-фтор-4-(1-изопропил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензол	Q, **Z-1, Z-2	402,0 (M-H)
241			Me	4-(1-(S-3-Метилбутан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL†, G, I	380,0 (M-H)
242			Me	4-(1-(R-3-Метилбутан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL†, G, I	380,0 (M-H)
244			Me	3-Фтор-4-(1-(R-3-метилбутан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	***	398,2 (M-H)
245			Me	3-Фтор-4-(1-(R-3-метилбутан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	LL†, G, I ВЭЖХ - D Rt = 2,894 мин	398,2 (M-H)
247			Me	4-(1-(4-Тетрагидропиранил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил) бензонитрил	***	394,0 (M-H)
68			Me	Метильный эфир 3-(4-цианофенил)-6-метансульфониламиноиндол-1-карбоновой кислоты	***	387,0 (M+NH <sub>4</sub> )
29			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-изобутил-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	A, E, I	366,3 (M-H)
248			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(пропан-2-сульфонил)-1H-индол-6-ил] метансульфонамид	N, F, I	416,3 (M-H)

249			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(3-метоксифенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	K, F, I	435,0 M+NH <sub>4</sub>
72			Me	N-[1-Бензил-3-(4-цианофенил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	A, G, I	419,0 (M+NH <sub>4</sub> )
250			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-пиридин-3-ил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	K, F, I	389,0 (M+H)
255			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(1-этилпропил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	L, F, I	382,1 (M+H)
256			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-пиридин-3-илметил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	B, F, I	403,0 (M+H)
257			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-циклопропансульфонил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	N, F, I	433,3 M+NH <sub>4</sub>
258			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(4-метоксибензолсульфонил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	N, F, I	499,0 (M+NH <sub>4</sub> )
259			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(3-метоксибензолсульфонил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	N, F, I	499,0 (M+NH <sub>4</sub> )
260			Me	N-[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-(R)-1-пиридин-2-ил-этил]-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, F, I	435,0 (M+H)
261			Me	N-[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-(цианометилметил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	LL, F, I,	381,2 (M-H)
262			Me	N-[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-(1-метилбут-2-инил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, G, I	394,2 (M-H)
263			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(1-циклопропилэтил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, F, I	378,0 (M-H)
264			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(1-циклопропилэтил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, F, I	378,0 (M-H)
265			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-дициклопропилметил-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, F, I	404,0 (M-H)
266			Me	N-[(R)-3-(4-Цианофенил)-1-тетрагидрофуран-3-ил]-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	LL, G, I	380,11 (M-H)
267			Me	N-[3-(4-Цианофенил)-1-(1-циклопентилэтил)-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, F, I	406,0 (M-H)
98	изо-Pr		CF <sub>3</sub>	N-[3-(4-Цианофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]-С, С, С-трифторметансульфонамид	(A, B или L) F, I	406,2 (M-H)
100	изо-Pr			[3-(4-Цианофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил] амид морфолин-4-сульфоновой кислоты	(A, B или L) F, I	423,0 (M-H)
301			Me	N-[3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-(S)-1-метилбутил]-1Н-индол-6-ил] метансульфонамид	BB, F, I	398,0 (M-1)

† Если не указано иное, под данными анализа подразумеваются данные масс-спектра.

‡ Способ получения из получения, которое ссылается на схемы 1-6 и сопроводительное описание экспериментов.

‡ Готовят тозилатный реагент в соответствии с методикой, описанной для 3-метил-2-(4-метил-фенилсульфонилокси)бутана ниже, в примере 224.

\* ВЭЖХ-А: Chiralcel OJ-H; 30% IPA/CO<sub>2</sub>; 10 мл/мин.

ВЭЖХ-В: Chiralcel AD-H; 30% MeOH/CO<sub>2</sub>; 5 мл/мин.

ВЭЖХ-С: Chiralcel AD-H; 0,2% DMEA/3A EtOH; 0,6 мл/мин.

ВЭЖХ-Д: Chiralcel AD-H; 0,2% DMEA/3A EtOH; 1 мл/мин.

\*\* См. способы Z-1 и Z-2 ниже.

\*\*\* См. описание экспериментов ниже.

Кроме соединений, полученных в соответствии с общими методиками, описанными выше, с использованием способов и путей, показанных на схемах 1-4, соединения в соответствии со следующими примерами могут быть получены по методикам, описанным в данном описании.

Пример 289. N-[3-(5-Циано-4-фтортиофен-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

Нагревают смесь N-[3-(4-хлор-5-цианотиофен-2-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамида (пример 118) (0,15 г, 0,381 ммоль) и CsF (0,324 г, 2,13 ммоль) в ДМСО (5 мл) до 150°C, выдерживая при этой температуре в течение 6 ч в атмосфере N<sub>2</sub>. Охлаждают смесь до 21°C и разбавляют EtOAc. Промывают смесь водой, солевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Осадок отфильтровывают и упаривают до сухого состояния. Очищают сырой продукт обращенно-фазовой хроматографией с получением 5 мг названного в заголовке соединения.

МС: 378,0 (МН+).

Пример 290. 2-Фтор-4-(1-изопропил-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил)тиобензамид.

Добавляют каплю диизопропилэтиламина и каплю воды к N-[3-(4-циано-3-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамиду (100 мг, 0,27 ммоль) в 10 мл 1,2-диметоксиэтана. Нагревают до кипения с обратным холодильником с последующим добавлением дитиофосфорной кислоты O,O'-диэтилового эфира (151 мг, 0,81 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в укупоренной пробирке в течение ночи. Растворитель выпаривают. Остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом EtOAc в гексане, с получением 99 мг (91%) целевого продукта.

Пример 211. N-[1-Изопропил-3-(5-этинилпиридин-2-ил)-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

А. N-[1-Изопропил-3-(5-триметилсиланилэтинилпиридин-2-ил)-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид может быть получен с использованием способа СС, описанного выше, из 2-бром-5-этинилтриметилсиланпиридина и N-[1-изопропил-3-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-6-ил]метансульфонамида.

В. Добавляют карбонат калия (208 мг, 1,5 ммоль) к N-[1-изопропил-3-(5-триметилсиланилэтинилпиридин-2-ил)-1Н-индол-6-ил]метансульфонамиду (63 мг, 0,15 ммоль) в MeOH (5 мл) и перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Растворитель выпаривают. Очистка сырого остатка с помощью хроматографии на силикагеле дает 14 мг (27% выход) целевого продукта.

Пример 194. N-[3-(4-Этинилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

Помещают N-[1-изопропил-3-(4-триметилсиланилэтинилфенил)-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид (0,223 ммоль, 95,0 мг, получен по способу, аналогичному получению N-[1-изопропил-3-(5-триметилсиланилэтинилпиридин-2-ил)-1Н-индол-6-ил]метансульфонамида), дихлорметан (4,0 мл) и метанол (4,0 мл) с последующим добавлением карбоната калия (1,119 ммоль, 154,6 мг) в круглодонную колбу, оборудованную мешалкой. Перемешивают полученную смесь в течение 2 ч при комнатной температуре. Разбавляют реакционную смесь водой и подкисляют до pH 6-7 с помощью 1н. HCl. Разбавляют полученную водную смесь солевым раствором и экстрагируют дихлорметаном. Полученную смесь упаривают под вакуумом, после чего полученный материал очищают на хроматотроне (2 ММ пластина с силикагелем, нагруженная CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>; градиент 30-50% этилацетата в гексане) с получением целевого продукта в виде светло-желтого кристаллического твердого вещества, 50 мг (63%).

МС (IS+) отношение массы к заряду 353,0 (M+1).

Пример 243. N-[3-(4-Цианофенил)-6-метансульфониламиноиндол-1-ил]-N-метилацетамид.

А. Добавляют NaN (98 мг, 2,47 ммоль) к 4-(6-нитро-1Н-индол-3-ил)бензонитрилу (500 мг, 1,9 ммоль) в ДМФА (10 мл) при 0°C в атмосфере N<sub>2</sub> и перемешивают дополнительно в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляют избыток эфирного раствора NH<sub>2</sub>Cl, приготовленного в соответствии с методикой, описанной в J. Org. Chem. 2004, 69 (4), 1369, и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют 10% раствор натрия бисульфита и экстрагируют EtOAc. Дважды промывают EtOAc экстракты 10% раствором натрия бисульфита и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Выпаривают растворитель с получением 4-(1-амино-6-нитро-1Н-индол-3-ил)бензонитрила.

В. Добавляют уксусный ангидрид (214 мг, 2,1 ммоль) к смеси 4-(1-амино-6-нитро-1Н-индол-3-ил)бензонитрила (400 мг, 1,4 ммоль), диизопропилэтиламина (194 мг, 2,1 ммоль) и N,N-диметиламинопиридина (2 мг) в ДМФА (20 мл) и перемешивают в течение 3 ч. Добавляют дополнительное количество уксусного ангидрида (214 мг, 2,1 ммоль) и диизопропилэтиламина (194 мг, 2,1 ммоль) и перемешивают в течение ночи. Разбавляют смесь водой и экстрагируют EtOAc. Промывают объединенные экстракты водой, солевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Очищают сырой остаток с помощью хроматографии на силикагеле с получением 170 мг (выход 38%) N-[3-(4-цианофенил)-6-нитроиндол-1-ил]ацетамида.

С. Добавляют NaN (26 мг, 0,64 ммоль) к раствору N-[3-(4-цианофенил)-6-нитроиндол-1-ил]ацетамида (170 мг, 0,53 ммоль) в ДМФА (30 мл) при температуре 0°C. После перемешивания в течение 30 мин добавляют MeI (170 мг, 0,64 ммоль). Добавляют дополнительное количество NaN (26 мг, 0,64 ммоль), перемешивают в течение 30 мин, затем добавляют MeI (170 мг, 0,64 ммоль) и перемешивают в течение 1 ч. Добавляют воду и экстрагируют EtOAc. Промывают экстракты водой, солевым раствором и сушат над MgSO<sub>4</sub>. Очистка сырого остатка с помощью хроматографии на силикагеле дает 108 мг (выход 61%) целевого продукта.

D. Применение общих методик каталитического восстановления (способ F) и мезилирования (способ I), описанных выше, дает N-[3-(4-цианофенил)-6-метансульфониламиноиндол-1-ил]-N-метилацетамид.

Пример 68. Метилловый эфир 3-(4-цианофенил)-6-метансульфониламиноиндол-1-карбоновой кислоты.

Объединяют 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил (9), 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, метиленхлорид и диметилформамид. Добавляют метилхлорформиат. Раствор перемешивают до тех пор, пока исходный материал не прореагирует (в течение ночи). Осадок отфильтровывают и промывают осадок 10% ДМФА в метиленхлориде, после чего промывают метиленхлоридом с получением названного в заголовке соединения. После получения целевого промежуточного соединения с нитрогруппой может быть использован способ F для восстановления до амина, после чего амин может быть превращен в метилсульфонамид с использованием метилсульфонилхлорида, как описано в способе I выше, с получением целевых 6-метилсульфонамидов.

Пример 247. 4-(1-(4-Тетрагидропиранил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил)бензонитрил.

A. 4-(4-Метилфенилсульфонилокси)тетрагидропиран.

Добавляют TsCl (22,33 г, 117,1 ммоль) и ДМАП (0,55 г, 4,5 ммоль) к смеси 4-гидрокситетрагидропирана (9,2 г, 90,08 ммоль), пиридина (10,93 мл, 135,12 ммоль) и метиленхлорида (180 мл). Перемешивают смесь в течение 7 дней, затем добавляют гексан (360 мл) и фильтруют. Фильтрат собирают и последовательно промывают 5н. HCl и соевым раствором. Сушат над MgSO<sub>4</sub>, твердое вещество отделяют фильтрацией и фильтрат упаривают. Очищают хроматографией на силикагеле (градиент 5-30% метиленхлорида в гексане) с получением продукта в виде масла (20,75 г, 90%).

<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ 1,70-1,91 (м, 4H), 2,47 (с, 3H), 3,48 (м, 2H), 3,86 (м, 2H), 4,65 (м, 1H), 7,35 (д, 2H, 8,8 Гц), 7,80 (д, 2H, 8,8 Гц).

B. 4-(1-(4-Тетрагидропиранил)-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил.

Добавляют Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2,54 г, 7,8 ммоль) к смеси 4-(6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрила (1,591 г, 6 ммоль), 4-(4-метилфенилсульфонилокси)тетрагидропирана (2 г, 7,8 ммоль) в ДМФА (25 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>; нагревают полученную смесь до 60°C, выдерживая при этой температуре в течение 14 ч. После охлаждения реакционную смесь выливают в смесь лед/вода (200 мл) и 5н. HCl (6 мл), обрабатывают ультразвуком и фильтруют, промывая Et<sub>2</sub>O с получением смеси названного в заголовке соединения и исходного материала (1:1) в виде коричневатого-красного твердого вещества (1,202 г).

C. С использованием общих способов G и I, описанных выше, получают названное в заголовке соединение.

Пример 244. 3-Фтор-4-(1-(R-3-метилбутан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил)бензонитрил.

Пример 245. 3-Фтор-4-(1-(S-3-метилбутан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил)бензонитрил.

A. 3-Метил-2-(4-метилфенилсульфонилокси)бутан.

Последовательно добавляют TsCl (12,405 г, 65,07 ммоль) и ДМАП (0,305 г, 2,503 ммоль) к смеси 3-метил-2-бутанола (4,412 г, 50 ммоль), пиридина (8,1 мл, 100,19 ммоль) и метиленхлорида (40 мл). Перемешивают смесь в течение 20 ч, добавляют гексан (40 мл) и фильтруют, промывая метиленхлоридом. Промывают объединенные фильтраты 5н. HCl (15 мл) и соевым раствором; затем сушат над MgSO<sub>4</sub>. Упаривают фильтрат и очищают хроматографией (градиент 50-70% метиленхлорида в гексане) с получением названного в заголовке соединения в виде масла (9,15 г, 75%).

ЖХ: Rt=4,182 мин (C18 капиллярный, смесь MeOH/H<sub>2</sub>O (80:20); 0,5 г/л NH<sub>4</sub>OAc, 300 нм, 1 мл/мин).

<sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ 0,75 (м, 6H), 1,10 (д, 3H, J=7,8 Гц), 1,70 (м, 1H), 2,40 (с, 3H), 4,39 (м, 1H), 7,46 (д, 2H, J=8,8 Гц), 7,77 (д, 2H, J=8,8 Гц).

B. 4-(1-(3-Метилбутан-2-ил)-6-нитро-1H-индол-3-ил)бензонитрил.

Смесь 3-метил-2-(4-метилфенилсульфонилокси)бутана (15,08 г, 62,226 ммоль) и ДМФА (50 мл) добавляют с помощью шприцевого насоса со скоростью 20 мл/ч на протяжении периода общей длительностью 2,5 ч к нагретой до 50°C смеси промежуточного продукта 9, 3-бром-6-нитро-1H-индола (10,00 г, 41,485 ммоль), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (27,04 г, 82,991 ммоль, 2,0 экв.) и ДМФА (100 мл) в атмосфере N<sub>2</sub>.

Реакционную смесь перемешивают в течение 24 ч при температуре 50°C. После охлаждения добавляют реакционную смесь EtOAc и 1н. HCl, затем промывают водой (3×) и соевым раствором, после чего сушат над MgSO<sub>4</sub>. Осадок отделяют фильтрацией и фильтрат упаривают. Очищают хроматографией с получением названного в заголовке соединения в виде пасты желтого цвета (9,83 г, 76%).

ЖХ-МС: 352,0 (M+H).

C. В соответствии с общими способами G и I, описанными выше, получают названное в заголовке соединение. Изомеры могут быть разделены на хиральной колонке: ВЭЖХ-D: Chiralcel AD-H; 0,2% ДМЭА (DMEA)/3A EtOH; 1 мл/мин.

Пример 121. [3-(5-Циано-2-метил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

А. Этиловый эфир 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты.

При перемешивании продувают раствор 5-трибутилстаннанил-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты этилового эфира (47,7 г, 111 ммоль), 3-бром-1-изопропил-6-нитро-1Н-индола (30,0 г, 106 ммоль) и дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (3,72 г, 5,30 ммоль) в ДМФА (400 мл) аргоном в течение 20 мин. По истечении указанного времени перемешивают смесь при 150°C, выдерживая при этой температуре в течение 1,25 ч. Охлаждают полученную смесь до комнатной температуры, разбавляют этилацетатом (2 л), фильтруют через диатомовую землю и промывают фильтр этилацетатом (1 л). Промывают фильтрат водой (3×3 л), затем соевым раствором (3 л); сушат над сульфатом натрия; фильтруют и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Очищают полученный остаток колоночной хроматографией (диоксид кремния, градиент от смеси этилацетат/гептан [9:11] до смеси этилацетат/гептан [1:1]) с получением этилового эфира 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (17,4 г, 48%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 11,25 (ушир.с, 1H), 8,41 (м, 1H), 8,14 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,09 (дд, J=9,0, 1,8 Гц, 1H), 7,91 (с, 1H), 7,12 (с, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,44 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,63 (д, J=6,6 Гц, 6H), 1,44 (т, J=6,9 Гц, 3H).

В. Амид 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты.

Обрабатывают этиловый эфир 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (18,5 г, 54,0 ммоль) 7 М раствором аммиака в метаноле при 125°C, выдерживая при этой температуре в течение 20 ч (5 серий, 3,18-5,30 г, по 200 мл раствора аммиака для каждой). Объединяют все серии и упаривают при пониженном давлении. Растворяют полученный остаток в кипящем ТГФ (700 мл), обрабатывают 1,2-дихлорэтаном (300 мл) и упаривают при пониженном давлении с получением амида 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (18,0, >100%) в виде твердого вещества оранжевого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>, наблюдается как смесь ротамеров при комнатной температуре) δ 13,46 (м, 1H), 8,65-8,60 (м, 1H), 8,40 (м, 0,5H, ротамер), 8,29 (с, 0,5H, ротамер), 8,25 (д, J=8,5 Гц, 0,5H, ротамер), 8,06-8,01 (м, 1,5H, ротамер), 7,92 (ушир.с, 0,5H, ротамер), 7,56-7,53 (м, 1H), 7,22 (с, 1H), 7,03 (с, 0,5H, ротамер), 5,08 (м, 1H), 1,54 (д, J=6,5 Гц, 6H).

С. 5-(1-Изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбонитрил.

Осуществляют реакцию смеси амида 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбоновой кислоты (18,0 г, 54,0 ммоль) и фосфора оксихлорида (1 кг) при 100°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 мин. По истечении этого времени реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, разбавляют этилацетатом (500 мл) и осторожно гасят насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (1,5 л). Выливают смесь в этилацетат (1 л), фильтруют через диатомовую землю и промывают слой диатомовой земли этилацетатом (500 мл). Сушат органическую фракцию фильтрата над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают фильтрат при пониженном давлении с получением 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбонитрила (16,0 г, 100%) в виде твердого вещества желтого цвета.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 14,19 (с, 1H), 8,67 (м, 1H), 8,46 (с, 1H), 8,09 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,02 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,42 (с, 1H), 5,11 (м, 1H), 1,54 (д, J=6,6 Гц, 6H).

Д. 5-(1-Изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбонитрил и 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрил.

При перемешивании обрабатывают раствор 5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбонитрила (16,0 г, 54,0 ммоль) в ТГФ (500 мл) при 0°C 1 М раствором лития бис-(триметилсилил)амида в ТГФ (81,0 мл, 81,0 ммоль) и перемешивают полученную смесь при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 10 мин. По истечении этого времени обрабатывают реакционную смесь иодметаном (15,3 г, 108 ммоль) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 2 дней. По истечении этого времени гасят реакцию водой (100 мл), разбавляют этилацетатом (1,5 л) и промывают соевым раствором (1,5 л). Экстрагируют водную фракцию этилацетатом (500 мл), сушат объединенные органические фракции над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат упаривают при пониженном давлении. Очищают колоночной хроматографией (диоксид кремния, градиент от смеси этилацетат/гексан [1:3] до этилацетат/гексан [1:1], затем диоксид кремния, градиент от смеси метиленхлорид/гексан [7:3] до метиленхлорида) с получением

5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-2Н-пиразол-3-карбонитрила (2,77 г, 17%) в виде твердого вещества оранжевого цвета:

Т.пл. 244-246°C;

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,17 (д, J=9,0 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,81 (м, 1H), 4,14 (с, 3H), 1,63 (д, J=6, 6 Гц, 6H);

отношение массы к заряду 310 [M+H]<sup>+</sup>; и

5-(1-изопропил-6-нитро-1Н-индол-3-ил)-1-метил-1Н-пиразол-3-карбонитрила (9,92 г, 59%) в виде твердого вещества желтого цвета:

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,12 (дд, J=9,0, 2,0 Гц, 1H), 7,61 (с, 1H), 7,57 (д, J=8,5 Гц, 1H), 6,78 (с, 1H), 4,87 (м, 1H), 3,92 (с, 3H), 1,66 (д, J=7,0 Гц, 6H).

Е. 5-(6-Амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрил.

Получают с использованием способа G. Очищают, осторожно выливая реакционную смесь при перемешивании в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (1 л), разбавляют этилацетатом (1 л) и перемешивают в течение 15 мин. Фильтруют полученную смесь через диатомовую землю. Отделяют органическую фракцию фильтрата и промывают водой (3×1 л), затем соевым раствором (1 л). Сушат полученный раствор над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают фильтрат при пониженном давлении с получением 5-(6-амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)-1-метил-1H-пиразол-3-карбонитрила (2,03 г, количественный выход) в виде желтой пены.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,12 (с, 1H), 6,72 (м, 2H), 6,66 (дд, J=8,4, 1,8 Гц, 1H), 4,58 (м, 1H), 3,93 (с, 3H), 3,75 (ушир.с, 2H), 1,55 (д, J=6,9 Гц, 6H).

Д. [3-(5-Циано-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид.

Получают с использованием способа I. Очищают хроматографией (диоксид кремния, градиент от смеси этилацетат/гексан [1:1] до этилацетата), затем кристаллизуют из смеси метилхлорид/гексан (×2) с получением N-[3-(5-циано-2-метил-2H-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамида (1,96 г, 79%) в виде твердого вещества белого цвета.

Т.пл. 189-191°C;

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9,60 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,59 (д, J=8,5 Гц, 1H), 7,45 (д, J=1,5 Гц, 1H), 7,16 (с, 1H), 7,06 (дд, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 4,73 (м, 1H), 3,99 (с, 3H), 2,96 (с, 3H), 1,52 (д, J=7,0 Гц, 6H);

отношение массы к заряду 358 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 124. N-[3-(5-Циано-2-этил-2H-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1H-индол-6-ил]метансульфонамид.

А. 2-Этил-5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-2H-пиразол-3-карбонитрил и 1-этил-5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрил.

При перемешивании обрабатывают раствор 5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-2H-пиразол-3-карбонитрила (0,400 г, 1,35 ммоль) в ДМФА (10 мл) 60% суспензией гидрида натрия в минеральном масле (0,065 г, 1,62 ммоль) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 5 мин. По истечении этого времени реакционную смесь обрабатывают иодэтаном (0,295 г, 1,89 ммоль) и перемешивают полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. По истечении этого времени реакционную смесь осторожно гасят водой (5 мл), разбавляют этилацетатом (100 мл) и промывают водой (3×100 мл), затем соевым раствором (100 мл). Сушат объединенные органические фракции над сульфатом натрия и упаривают при пониженном давлении. Очищают полученный остаток колоночной хроматографией (диоксид кремния, градиент от смеси этилацетат/гексан [1:9] до смеси этилацетат/гексан [1:4]) с получением

2-этил-5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-2H-пиразол-3-карбонитрила (0,195 г, 45%) в виде твердого вещества оранжевого цвета:

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,41 (д, J=2,1 Гц, 1H), 8,17 (д, J=8,7 Гц, 1H), 8,10 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,01 (с, 1H), 4,82 (м, 1H), 4,44 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,63 (м, 9H); и

1-этил-5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (0,129 г, 30%) в виде твердого вещества желтого цвета:

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,47 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,11 (дд, J=9,0, 2,1 Гц, 1H), 7,58 (с, 1H), 7,53 (д, J=8,7 Гц, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,86 (м, 1H), 4,18 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 1,66 (д, J=6,9 Гц, 6H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H).

В. 5-(6-Амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)-1-этил-1H-пиразол-3-карбонитрил.

Перемешивают раствор 1-этил-5-(1-изопропил-6-нитро-1H-индол-3-ил)-1H-пиразол-3-карбонитрила (0,127 г, 0,393 ммоль) и дигидрата хлорида олова(II) (0,887 г, 3,93 ммоль) в ДМФА (2,5 мл) при 70°C, выдерживая при этой температуре в течение 1 ч. По истечении этого времени реакционную смесь осторожно выливают при перемешивании в насыщенный водный раствор бикарбоната натрия (50 мл), разбавляют этилацетатом (50 мл) и перемешивают в течение 15 мин. Фильтруют полученную смесь через диатомовую землю. Органическую фракцию фильтрата отделяют и промывают водой (3×50 мл), затем соевым раствором (50 мл). Сушат полученный раствор над сульфатом натрия, фильтруют и фильтрат упаривают при пониженном давлении с получением 5-(6-амино-1-изопропил-1H-индол-3-ил)-1-этил-1H-пиразол-3-карбонитрила (0,126 г, количественный выход) в виде желтой пены. Пену используют без дополнительной очистки.

С. N-[3-(5-Циано-2-этил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

Перемешивают раствор 5-(6-амино-1-изопропил-1Н-индол-3-ил)-1-этил-1Н-пиразол-3-карбонитрила (0,126 г, 0,393 ммоль), пиридина (0,062 г, 0,786 ммоль) и метансульфонилхлорида (0,068 г, 0,590 ммоль) в метиленхлориде (3 мл) при комнатной температуре в течение 2,5 ч. По истечении этого времени реакционную смесь непосредственно очищают хроматографией (диоксид кремния, градиент от метиленхлорида до смеси этилацетат/метиленхлорид [1:9]), затем сушат вымораживанием из смеси ацетонитрил/вода с получением N-[3-(5-циано-2-этил-2Н-пиразол-3-ил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамида (0,132 г, 90%) в виде твердого вещества светло-пурпурного цвета.

Т.пл. 144-145°C;

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 8,60 (с, 1Н), 7,84 (с, 1Н), 7,50 (д, J=9,0 Гц, 1Н), 7,45 (д, J=2,0 Гц, 1Н), 7,11 (с, 1Н), 7,04 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1Н), 4,73 (м, 1Н), 4,27 (кв, J=7,0 Гц, 2Н), 2,96 (с, 3Н), 1,52 (д, J=6,5 Гц, 6Н), 1,35 (т, J=7,0 Гц, 3Н);

ЖХМС (способ 4) >99%, 6,96 мин, отношение массы к заряду 372 [M+H]<sup>+</sup>.

Пример 270. N-[3-(4-Формилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

Способ Z-1.

В круглодонную колбу помещают N-[3-(4-цианофенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид (500 мг, 1,41 ммоль), гидрат гипосульфита натрия (311 мг, 3,53 ммоль) и никель Ренея (50% раствор в воде, 700 мкл, 2,96 ммоль), затем добавляют воду (6 мл), ледяную уксусную кислоту (12 мл) и пиридин (12 мл). Нагревают до 50°C и перемешивают в течение 1,5 ч. Охлаждают до комнатной температуры; разбавляют водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (3×10 мл). Объединяют органические фракции и промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой (×3) и соевым раствором. Сушат над сульфатом натрия и упаривают под вакуумом. Очищают остаток флэш-хроматографией на диоксиде кремния (градиент 2-50% этилацетата в гексане) с получением N-[3-(4-формилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамида (413,1 мг, 82%).

Масс-спектрометрия с низким разрешением (ионизация при атмосферном давлении, ионизация электрораспылением с отрицательным зарядом)=355,0 (M-H).

Пример 94. N-{3-[4-(Гидроксииминометил)фенил]-1-изопропил-1Н-индол-6-ил}метансульфонамид.

Способ Z-2.

В атмосфере азота помещают N-[3-(4-формилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид и гидрохлорид гидроксиламина в круглодонную колбу. Добавляют этанол (10 мл), тетрагидрофуран (10 мл) и пиридин. Нагревают до 60°C и перемешивают в течение 2 ч. Разбавляют этилацетатом (20 мл) и промывают 1н. хлористо-водородной кислотой. Сушат органическую фракцию над сульфатом натрия и упаривают под вакуумом. Очищают остаток флэш-хроматографией на диоксиде кремния (градиент 5-40% этилацетата в дихлорметане) с получением N-{3-[4-(гидроксииминометил)фенил]-1-изопропил-1Н-индол-6-ил}метансульфонамида (241,1 мг, 69%).

Масс-спектрометрия с низким разрешением (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=372,0 (M+H).

Пример 271. N-[3-(3-Формилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

Получают в соответствии со способом Z-1, по методике, в существенной мере аналогичной получению N-[3-(4-формилфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]метансульфонамида.

<sup>1</sup>Н ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 10,05 (с, 1Н), 9,51 (с, 1Н), 8,17 (с, 1Н), 7,99 (д, 1Н, 7,5 Гц), 7,95 (с, 1Н), 7,84 (д, 1Н, 8,4 Гц), 7,72 (д, 1Н, 7,5 Гц), 7,59-7,63 (м, 1Н), 7,38 (с, 1Н), 7,03 (д, 1Н, J=8,8 Гц), 4,62-4,69 (м, 1Н), 3,27 (с, 3Н), 2,92 (с, 3Н), 1,48 (д, 6Н, J=6,6 Гц).

Пример 272. N-{3-[3-(Гидроксииминометил)фенил]-1-изопропил-1Н-индол-6-ил}метансульфонамид.

Получают в соответствии со способом Z-2, по методике, в существенной мере аналогичной получению N-{3-[4-(гидроксииминометил)фенил]-1-изопропил-1Н-индол-6-ил}метансульфонамида.

Масс-спектрометрия с низким разрешением (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=372,0 (M+H).

Пример 300. 1-N-Гидроксииминил-2-фтор-4-(1-(изопропил)-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил)бензол.

А. 1-Формил-2-фтор-4-(1-(изопропил)-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил)бензол.

Получают в соответствии со способом Z-1, используя в качестве исходных материалов 2-фтор-4-(1-(изопропил)-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил)бензонитрил. Очищают остаток с использованием хроматографии (градиентом метиленхлорида до 5% EtOAc в метиленхлориде), получая названное в заголовке соединение в виде твердого вещества желтого цвета (156 мг, 78%).

ЖХМС: 375,1 (M+H).

В. Получают в соответствии со способом Z-2, используя в качестве исходных материалов 1-формил-2-фтор-4-(1-(изопропил)-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил)бензол. Очищают кристаллизацией из смеси гексан/MeOH/метиленхлорид с получением названного в заголовке соединения в виде твердого вещества светло-желтого цвета (106 мг, 71%).

Пример 52. (S)-N-[1-втор-Бутил-3-(5-формилтиофен-2-ил)-1Н-индол-6-ил]метансульфонамид.

Получают в соответствии с методикой получения 1-N-гидроксииминил-2-фтор-4-(1-(изопропил)-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил)бензола с использованием подходящих реагентов с получением названного в заголовке соединения в виде твердого вещества практически белого цвета (95%).

Пример 275. [3-(4-Циано-3-фторфенил)-1-изопропил-1Н-индол-6-ил]амидпропан-2-сульфиновой кислоты.

А. Охлаждают смесь изопропилдисульфида (3,77 г, 25,1 ммоль) в уксусной кислоте (2,90 мл) на бане, содержащей смесь солевого раствора со льдом, в 50 мл круглодонной колбе, оборудованной ловушкой для 5 М раствора натрия гидроксида, и добавляют по каплям на протяжении 30 мин сульфурилхлорид (10,5 г, 77,8 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 3 ч. Удаляют охлаждающую баню и перемешивают реакционную смесь при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего нагревают до 35°C, выдерживая при этой температуре дополнительно в течение 1 ч. Продувают систему аргоном в течение 25 мин и упаривают при пониженном давлении при температуре 45°C с получением изопропилсульфинилхлорида (6,37 г, 100%) в виде желтого масла.

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 3,30 (м, 1Н), 1,46 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,44 (д, J=7,0 Гц, 3Н).

В. Охлаждают смесь 1-изопропил-3-(4-циано-3-фторфенил)-1Н-индол-6-иламина (0,442 г, 1,51 ммоль) и триэтиламина (0,306 г, 3,02 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) на бане, содержащей смесь солевого раствора/льда, в атмосфере аргона, обрабатывают раствором изопропилсульфонилхлорида (0,210 г, 1,66 ммоль) в метиленхлориде и полученную смесь перемешивают на охлаждающей бане в течение 30 мин. По истечении указанного времени реакционную смесь разбавляют метиленхлоридом (40 мл), промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия (50 мл), водой (50 мл), затем соевым раствором (50 мл) и сушат над сульфатом натрия. Твердое вещество отделяют фильтрацией; фильтрат упаривают при пониженном давлении. Растирают остаток с кипящим метиленхлоридом (3×), затем с кипящим ацетонитрилом с получением названного в заголовке соединения (0,212 г, 37%) в виде твердого вещества белого цвета.

Т.пл. 173-175°C разл.;

<sup>1</sup>Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,48 (с, 1Н), 8,15 (с, 1Н), 7,88 (м, 2Н), 7,81 (д, J=12,0 Гц, 1Н), 7,77 (д, J=8,0 Гц, 1Н), 7,22 (д, J=1,5 Гц, 1Н), 6,98 (дд, J=8,5, 1,5 Гц, 1Н), 4,70 (м, 1Н), 3,09 (м, 1Н), 1,50 (д, J=6,5 Гц, 6Н), 1,28 (д, J=7,0 Гц, 3Н), 1,26 (д, J=7,0 Гц, 3Н);

МС (ионизация электрораспылением) отношение массы к заряду 382 [M+H]<sup>+</sup>; отношение массы к заряду 294 [M+H-C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OS]<sup>+</sup>;

ВЭЖХ (способ 2) >99% (площадь под кривой), tR=17,1 мин.

Пример 276. 2-Фтор-6-метил-4-(1-(изопропил)-6-метансульфониламино-1Н-индол-3-ил)бензонитрил.

А. 2-Гидрокси-3-фтор-5-бромбензиловый спирт.

Добавляют NaBH<sub>4</sub> (4,042 г, 106,84 ммоль) на протяжении 30 мин к смеси 2-гидрокси-3-фтор-5-бромбензальдегида (19,5 г, 89,037 ммоль) и MeOH (445 мл), поддерживая температуру на уровне 0°C. Нагревают реакционную смесь до комнатной температуры и перемешивают в течение 14 ч. Растворитель частично удаляют и разбавляют EtOAc (500 мл). Подкисляют полученную смесь 1н. HCl и разделяют фракции. Органическую фракцию промывают соевым раствором; сушат над MgSO<sub>4</sub>, удаляют твердое вещество фильтрацией и фильтрат упаривают с получением твердого вещества белого цвета. Твердое вещество перекристаллизуют из смеси Et<sub>2</sub>O/метиленхлорид/гексан с получением названного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (15,0 г, 76,2%).

МС (ионизация электрораспылением): 218,9 (A+H), 220,9 (A+2+H).

В. 2-Гидрокси-3-фтор-5-бромтолуол.

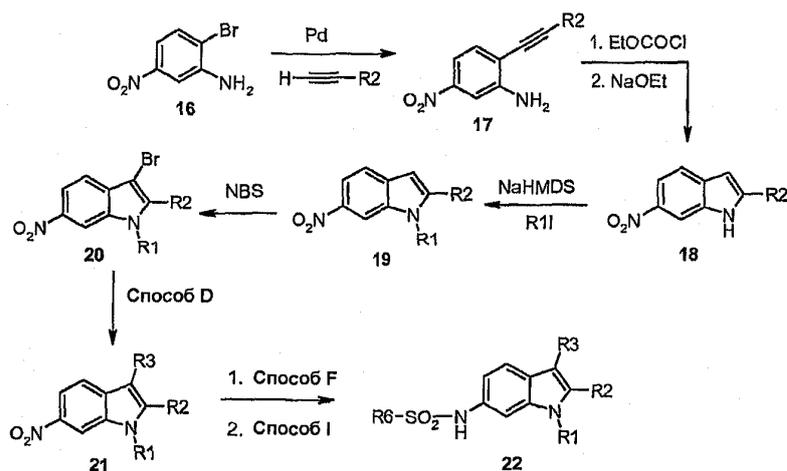
Добавляют BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (7,54 мл, 60 ммоль) к смеси 2-гидрокси-3-фтор-5-бромбензилового спирта (6,63 г, 30 ммоль), Et<sub>3</sub>SiH (23,96 мл, 150 ммоль) и метиленхлорида (120 мл), поддерживая температуру на уровне 0°C. Перемешивают реакционную смесь в течение 10 мин, затем нагревают до комнатной температуры и перемешивают дополнительно в течение 6 ч. Добавляют Et<sub>3</sub>SiH (11,98 мл, 75 ммоль) и BF<sub>3</sub>-OEt<sub>2</sub> (1,88 мл, 15 ммоль) и перемешивают дополнительно в течение 8 ч. При необходимости повторяют. После завершения реакции выливают реакционную смесь в смесь воды со льдом. Добавляют минимальное количество Et<sub>2</sub>O для растворения твердого вещества и разделения фракций. Промывают органическую фракцию соевым раствором; сушат над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, удаляют твердое вещество фильтрованием и фильтрат упаривают. Кристаллизуют из смеси метиленхлорид/гексан при температуре -20°C, затем хроматографируют (120 SiO<sub>2</sub>, градиент от гексана до 30% метиленхлорида в гексане) с получением названного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета (3,71 г, 50,5%; Rf=0,2 [30%/гексан]).

С. Обрабатывают 2-гидрокси-3-фтор-5-бромтолуол по описанному выше способу D с получением названного в заголовке соединения. Rf=0,43 (метиленхлорид).

МС-AP+: 328,1246 (M+H).

Схема 4 иллюстрирует общий путь синтеза с введением целевых функциональных групп в положение C2 индола. Очевидно, что специалисты в данной области могут использовать альтернативные пути синтеза с получением таких же или подобных соединений.

Схема 4



## 5-Нитро-2-проп-1-инилфениламин (17, R2=Me)

Перемешивают смесь 2-бром-5-нитроанилина 16 (2,81 г, 12,95 ммоль), дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,45 г, 0,65 ммоль) и иодида меди(I) (0,12 г, 0,65 ммоль) в безводном ацетонитриле (10 мл) в атмосфере инертного газа. Насыщают смесь газообразным пропином, затем добавляют триэтиламин (3,6 мл, 25,90 ммоль), сосуд закупоривают и перемешивают при комнатной температуре 14 ч. Упаривают смесь под вакуумом, суспендируют в 100 мл диэтилового эфира, добавляют броунмиллерит и фильтруют. Фильтрат упаривают под вакуумом и хроматографируют остаток на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (9:1 об./об.) с получением названного в заголовке соединения, 1,75 г (76%).

Масс-спектрометрия с низким разрешением (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=177,0 (M+H).

2-Метил-6-нитро-1H-индол (18, R2=CH<sub>3</sub>)

Охлаждают смесь гидрида натрия (60% суспензия в масле, 0,33 г, 8,19 ммоль) в безводном ДМФА до температуры 0°C в атмосфере инертного газа. Добавляют 5-нитро-2-проп-1-инилфениламин 17 (1,31 г, 7,44 ммоль) в 10 мл ДМФА и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют этилхлорформиат (0,78 мл, 8,19 ммоль), нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Гасят реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, добавляют этилацетат и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем насыщенным водным раствором соли. Сушат органическую фракцию над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом. Добавляют к остатку раствор этоксида натрия в этаноле (0,6 М, 50 мл, 0,30 ммоль) и кипятят с обратным холодильником в течение 14 ч. Охлаждают до комнатной температуры и упаривают под вакуумом. Снова растворяют остаток в диэтиловом эфире и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, а затем насыщенным водным раствором соли. Сушат органическую фракцию над сульфатом натрия, фильтруют, упаривают под вакуумом и хроматографируют остаток на силикагеле, элюируя смесью гексан/этилацетат (9:1) с получением 0,79 г (60%) названного в заголовке соединения.

Масс-спектрометрия с низким разрешением (ионизация при атмосферном давлении, ионизация электрораспылением с отрицательным зарядом)=175,0 (M-H).

1-Этил-2-метил-6-нитро-1H-индол (19, R1=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R2=CH<sub>3</sub>)

Охлаждают раствор 2-метил-6-нитро-1H-индола, 18 (0,31 г, 1,76 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) в атмосфере инертного газа до температуры 0°C. Добавляют натрия гексаметилдисилазид (1,0 М в ТГФ, 1,9 мл, 1,9 ммоль) и перемешивают в течение 5 мин. Добавляют иодэтан (фильтруют через основной оксид алюминия) (0,43 мл, 5,28 ммоль), нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Гасят реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, добавляют этилацетат и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с последующим промыванием насыщенным водным раствором соли. Сушат органическую фракцию над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом. Хроматографируют на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат (9:1) с получением названного в заголовке соединения (0,36 г, 100%).

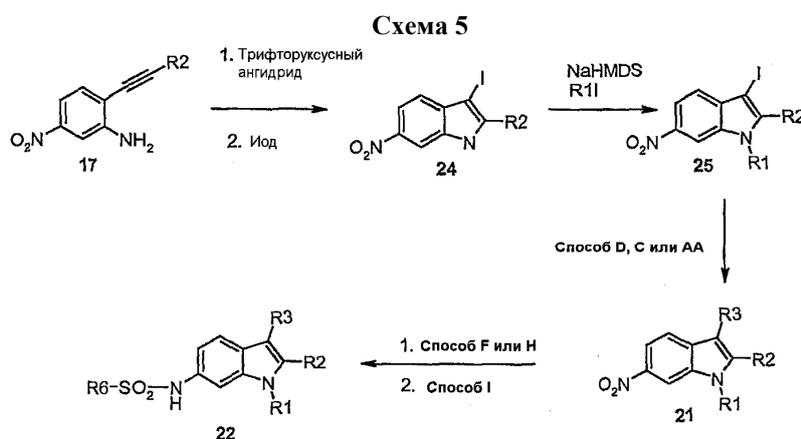
<sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 300 МГц) δ 2,47 (с, 3H), 4,18 (кв, J=7,1 Гц, 2H), 6,23 (с, 3H), 7,48 (д, J=8,8 Гц, 1H), 7,95 (д, J=1,9, 8,6 Гц, 1H), 8,23 (д, J=1,9 Гц, 1H).

3-Бром-1-этил-2-метил-6-нитро-1H-индол (20, R1=CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, R2=CH<sub>3</sub>)

Перемешивают раствор 1-этил-2-метил-6-нитро-1H-индола, 19 (0,36 г, 1,76 ммоль) и N-бромсукцинамида (0,31 г, 1,76 ммоль) в безводном ТГФ (10 мл) в атмосфере инертного газа при комнатной температуре в течение 14 ч. Гасят реакцию насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, добавляют этилацетат и промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия с последующим промыванием насыщенным водным раствором соли. Сушат органическую фракцию над сульфатом натрия, фильтруют и упаривают под вакуумом. Хроматографируют на силикагеле с использованием смеси гексан/этилацетат (9:1) с получением названного в заголовке соединения и не прореагировавшего 1-этил-2-метил-6-нитро-1H-индола (0,37 г) в виде смеси (4:1), которая может быть использована на следующей стадии без дополнительной очистки.

Масс-спектрометрия с низким разрешением (ионизация при атмосферном давлении, электрораспыление с положительным зарядом)=283, 285 (M, M+2H).

Альтернативно, целевые индолы с введенной функциональной группой в положении C2 могут быть получены в соответствии с общими методиками на схеме 5. Очевидно, что специалисты в данной области могут использовать альтернативные пути синтеза с получением аналогичных или подобных соединений.



## 2-Этил-3-йод-6-нитро-1H-индол (24) (R2=Et)

К раствору 2-бутинил-5-нитрофениламина (2,98 г, 15,68 ммоль) в безводном ТГФ (100 мл) добавляют 2,6-ди-трет-бутил-4-метилпиридин с последующим добавлением трифторуксусного ангидрида (2,7 мл, 19,61 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Гасят реакцию 1н. HCl и добавляют этилацетат. Экстрагируют органическую фракцию 2× 1н. HCl, 1× солевым раствором. Сушат органическую фракцию над сульфатом натрия, упаривают под вакуумом и снова растворяют в безводном ацетонитриле (150 мл). К раствору добавляют карбонат калия (6,49 г, 47,04 ммоль) и охлаждают до 0°C. Добавляют йод (11,94 г, 47,04 ммоль) и перемешивают при 0°C, выдерживая при этой температуре в течение 30 мин. Гасят реакцию 1 M раствором натрия тиосульфата (100 мл) и добавляют воду (250 мл). Перемешивают смесь в течение 30 мин, затем фильтруют и промывают водой с получением 3,94 г (80%) названного в заголовке соединения.

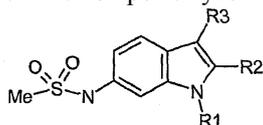
## 1,2-Диэтил-3-йод-6-нитро-1H-индол (25) (R1, R2=Et)

К раствору 2-этил-3-йод-6-нитро-1H-индола (0,30 г, 0,95 ммоль) в безводном ДМФА (5 мл) по каплям добавляют гексаметилдисилиламид натрия (1,0 M в ТГФ, 1,0 мл, 1,00 ммоль) с последующим добавлением этилиодида (0,23 мл, 2,85 ммоль) и перемешивают в течение 3 ч при комнатной температуре. Гасят реакцию с помощью 1н. HCl и добавляют этилацетат. Промывают органическую фракцию 2× 1н. HCl, 1× солевым раствором. Сушат органическую фракцию над сульфатом натрия, упаривают под вакуумом и обрабатывают флэш-хроматографией, элюируя смесью 20% этилацетата в гексане, с получением 0,28 г (86%) названного в заголовке соединения.

Соединения, приведенные в табл. 7, могут быть получены из соединения, имеющего общую структуру индольного ядра, проиллюстрированного как промежуточное соединение 17, в соответствии с методиками, приведенными выше.

Таблица 7

Соединения, полученные из промежуточного соединения 17



Пр.	R1	R2	R3	Название	Получ. ‡	Анал. †
280	Et	Me		N-[3-(4- Цианофенил)-1-этил- 2-метил-1Н-индол-6- ил]метансульфонамид	С, Н, I	354,0
281	Et	изо- Pr		N-[3-(4- Цианофенил)-1-этил- 2-изопропил-1Н- индол-6- ил]метансульфонамид	Д, F, I	382,0 (M+H)
282	Et	Me		N-[3-(4-Циано-3- фторфенил)-1-этил- 2-метил-1Н-индол-6- ил]метансульфонамид	Д, F, I	372,0 (M+H)
283	н-Pr	Me		N-[3-(4- Цианофенил)-2- метил-1-пропил-1Н- индол-6- ил]метансульфонамид	С, F, I	368,0 (M+H)
284	Me	Me		N-[3-(4- Цианофенил)-1,2- диметил-1Н-индол-6- ил]метансульфонамид	С, F, I	340,0 (M+H)
285	изо- Bu	Me		N-[3-(4- Цианофенил)-1- изобутил-2-метил- 1Н-индол-6- ил]метансульфонамид	АА, F, I	382,0 (M+H)
286	изо- Pr	Me		N-[3-(4- Цианофенил)-1- изопропил-2-метил- 1Н-индол-6- ил]метансульфонамид	АА, F, I	368,0 (M+H)
287	Et	н-Pr		N-[3-(4- Цианофенил)-1-этил- 2-пропил-1Н-индол- 6- ил]метансульфонамид	АА, F, I	382,0 (M+H)
288	Et	Et		N-[3-(4- Цианофенил)-1,2- диэтил-1Н-индол-6- ил]метансульфонамид	АА, F, I	368,0 (M+H)

† Если не указано иное, под данными анализа подразумеваются данные масс-спектра.

#### Анализы.

Следующий протокол и результат(ы) анализов, которые дополнительно демонстрируют пригодность и эффективность соединений и/или способов по данному изобретению, приведены с целью иллюстрации и не предназначены для ограничения изобретения каким-либо образом. Для демонстрации того, что соединения, включенные в данное изобретение, проявляют аффинность в отношении рецепторов прогестерона, проведены анализы связывания.

Функциональные анализы подтверждают, что соединения по данному изобретению демонстрируют способность модулировать активность рецептора прогестерона. Все лиганды, радиометки, растворители и реагенты, которые используют в следующих анализах, легко доступны из коммерческих источников или могут быть легко синтезированы специалистом в данной области.

#### Анализы связывания.

Лизаты клеток НЕК 293, которые сверхэкспрессируют человеческий GR (рецептор глюкокортикоидов), AR (рецептор андрогенов), MR (рецептор минералокортикоидов) или PR (рецептор прогестерона) используются для анализов конкурентного связывания с целью определения значения  $K_i$  для целевых соединений. Если коротко, анализы конкурентного связывания осуществляют в буфере, содержащем 20 мМ HEPES, pH 7,6, 0,2 мМ ЭДТА, 75 мМ NaCl, 1,5 мМ  $MgCl_2$ , 20% глицерина, 20 мМ натрия молибдата, 0,2 мМ дитиотрейтола, 20 мкг/мл апрогенина и 20 мкг/мл леупептина, с использованием 0,3 нМ  $^3H$ -дексаметазона для связывания с GR, 0,36 нМ  $^3H$ -метилтриенолона для связывания с AR, 0,25 нМ  $^3H$ -альдостерона для связывания с MR или 0,29 нМ  $^3H$ -метилтриенолона для связывания с PR и 20 мкг лизата 293-GR, 22 мкг лизата 293-AR, 20 мкг лизата 293-MR или 40 мкг лизата 293-PR на лунку. Конкурирующие соединения добавляют в различных концентрациях с пошаговым полулогарифмическим увеличением. Неспецифическое связывание определяют в присутствии 500 нМ дексаметазона для связывания с GR, 500 нМ альдостерона для связывания с MR или 500 нМ метилтриенолона для связывания с AR и PR. Реакцию связывания (140 мкл) инкубируют на протяжении ночи при температуре 4°C, затем добавляют 70 мкл холодного буферного раствора, содержащего уголь-декстран (содержит на 50 мл буферного раствора: 0,75 г угля и 0,25 г декстрана), в каждую лунку с реакционной смесью. Содержимое планшетов перемешивают на протяжении 8 мин с помощью орбитального шейкера при температуре 4°C. Затем планшеты центрифугируют при скорости 3000 об/мин при температуре 4°C в течение 10 мин. Аликвоту 120 мкл смеси переносят в другой 96-луночный планшет и в каждую лунку добавляют 175 мкл сцинтилляционной жидкости Wallac Optiphase "Hisafe 3". Планшеты герметично запечатывают и энергично встряхивают на орбитальном шейкере. После инкубации на протяжении 2 ч планшеты считывают с помощью счетчика Wallac Microbeta. Данные используют для вычисления  $IC_{50}$  и % ингибирования при концентрации 10 мкМ.  $K_d$  для  $^3H$ -дексаметазона в ходе связывания с GR,  $^3H$ -метилтриенолона в ходе связывания с AR,  $^3H$ -альдостерона в ходе связывания с MR или  $^3H$ -метилтриенолона в ходе связывания с PR определяют по насыщению связывания. Значения  $IC_{50}$  для соединений преобразуют в значения  $K_i$  с использованием уравнения Ченга-Прусова и  $K_d$  определяют с помощью анализа связывания насыщения.

Предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют значения связывания с PR  $K_i \leq 100$  нМ. Более предпочтительно соединения по настоящему изобретению демонстрируют значения связывания с PR  $K_i \leq 10$  нМ. Особенно предпочтительные соединения по настоящему изобретению демонстрируют селективность связывания с PR, которая превышает приблизительно в  $\geq 10$  раз значения для каждого из MR, GR и AR, что определяют, сравнивая значения  $IC_{50}$  или значения  $K_i$  для соответствующих рецепторов.

Таблица 8

## Результаты анализа связывания с рецептором

№	PR, K <sub>i</sub>	MR, K <sub>i</sub>	AR, K <sub>i</sub>	GR, K <sub>i</sub>
25	++++	0	0	0
28	++++	0	0	0
29	++++	+	++	++
30	++++	0	0	0
32	++++	0	0	0
36	++++	0	+	0
38	++++	+	+	0
43	++++	++	++	0
59	++++	0	+	0
63	++++	0	0	0
72	++++	++++	0	+++
74	++++	++	0	0
77	++++	++	++	++
78	++++	++	+++	++
83	++++	+	0	0
84	++++	+	+	0
85	++++	+	++	0
86	++++	0	0	0
87	++++	0	0	0
88	++++	0	0	0
89	+++	0	0	0
93	++++	++	++	0
94	++++	+	++	0
95	++++	+	+	0
96	++++	0	0	0
97	++++	0	0	0
98	++++	0	0	0
100	+++	0	0	0
107	+++	0	0	0

№: номер примера.

++++: K<sub>i</sub> < 50 нМ.

+++ : 50 < K<sub>i</sub> < 100 нМ.

++ : 100 < K<sub>i</sub> < 500 нМ.

+ : 500 < K<sub>i</sub> < 1000 нМ.

0 : > 1000 нМ.

#### Функциональные анализы.

##### Анализы PR фактора хвоста кометы (CTF).

Человеческие эмбриональные почечные клетки HEK 293 котрансфицируют с использованием Fugene. Если коротко, репортерную плазмиду pGL3, содержащую две копии промотора GRE (элемент реакции на глюкокортикоид <sup>5'</sup>TGTACAGGATGTTCT<sup>3'</sup>) и промотор ТК, расположенный в направлении 3'-5' по отношению к репортерной кДНК люциферазы, трансфицируют конститутивно экспрессирующей плазмидой человеческого рецептора прогестерона (PR), используя промотор вируса ЦМВ. Клетки трансфицируют в колбах объемом T225 см<sup>2</sup> в модифицированной Дульбекко среде Игла (DMEM), содержащей 5% десорбированной на угле фетальной сыворотки теленка (FBS). После инкубации на протяжении ночи трансфицированные клетки трипсинизируют, покрывают ими 96-луночные планшеты, содержащие среду DMEM с 5% десорбированной на угле фетальной сыворотки теленка, инкубируют на протяжении 4 ч, после чего обрабатывают различными концентрациями исследуемых соединений с при-

ращениями разведения 1:4. В анализах антагониста к среде также добавляют низкие концентрации агониста (0,05-0,08 нМ R5020). После инкубации в течение 24 ч с соединениями клетки подвергают лизису и измеряют активность люциферазы. Данные аппроксимируют на 4-параметрические-аппроксимированные логистические кривые для определения значений  $EC_{50}$  и  $IC_{50}$ . % эффективности определяют по сравнению с максимальной стимуляцией, полученной с помощью 30 нМ R5020. В режиме антагониста % ингибирования определяют только против воздействия 30 нМ R5020. Отобранные соединения в настоящем описании демонстрируют  $IC_{50}$  менее 200 нМ. Соединение из примера 48 демонстрирует  $IC_{50}$  приблизительно 11,7 нМ.

Испытание на матке крысы С3.

В ходе данного испытания измеряют потенциал антагониста PR соединений на крысах, измеряя конечную точку мРНК эстрогенной стимуляции в матке (повышение комплемента 3 или С3), которая эффективно блокируется агонистом PR (R5020, 17-альфа-21-диметил-19-нор-прегна-4,9-диен-3,20-дион). Далее добавление потенциального антагониста PR может нейтрализовать блокирующее влияние агониста PR, что ведет к измеримому повышению экспрессии С3 в матке.

Неполовозрелым крысам-самкам Спрег-Доули (Sprague Dawley, возраст 21 день, масса каждой приблизительно 50 г) сначала вводят прогестин R5020 подкожно в кунжутном масле в дозе 0,1 мг/кг. Затем крысам вводят этинилэстрадиол в дозе 50 мкг/кг плюс исследуемое соединение в дозах 1-30 мг/кг, разведенных в 20% растворе  $\beta$ -гидроксициклодекстрана в воде, через пероральный зонд в объеме 0,3 мл. Такие дозы вводят 3 раза с интервалом 24 ч. Контрольные группы включают крыс, которым вводят одно из следующего (способ введения и дозы, как описано выше): 1) носитель эстрогена (E2) + носитель R5020, 2) E2 + носитель R5020, 3) E2 + R5020 и 4) E2 + R5020 + азопризнил (вещество сравнения, 5 мг/кг). Крыс умерщвляют обезглавливанием через 2 ч после введения последней дозы (полная длительность периода введения доз составляет 50 ч). Матку извлекают, очищают от жировой ткани и 1/2 (1 рог матки) замораживают быстрой заморозкой в жидком азоте. Ткань гомогенизируют в реактиве TRIzol с использованием матрицы лизирующих гранул.

РНК выделяют экстракцией гомогенизированной ткани хлороформом с последующим осаждением изопропанолом водного слоя. РНК дополнительно очищают связыванием с мембранами на основе силикагеля или магнитной гранулой с поверхностью, которая связывает нуклеиновые кислоты, с последующей элюацией водой. РНК превращают в одноцепочечную кДНК с помощью обратной транскриптазы. Такие шаблоны кДНК анализируют с помощью количественной ПЦР в реальном времени, которая мультиплексирует праймер/зонд С3, введенный в эндогенный контрольный ген. Полученные данные относительно С3 нормализуют к внутреннему контролю (адаптировано по Lundeen, S.G. et al., *J. Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 2001, 78, 137-143). В табл. 9 приведены данные для характерных соединений, полученных в соответствии с настоящим изобретением.

Анализ МакФейла (McFeil).

Влияние модуляторов рецептора прогестерона на трансформацию эндометрия матки оценивали на белых кроликах (Harlan, 800-900 г) из Новой Зеландии с помощью анализа МайФейла, адаптированного по МакФейлу, МК. *J. Physiol.*, 1934:145-156. Чтобы оценить антагонистическое влияние соединений, кроликам вводили подкожно инкапсулированный в циклодекстрине 17- $\beta$ -эстрадиол (Sigma, 10,52 мкг/кг/день в 1 мл солевого раствора) в дни 1-6. Затем кроликам подкожно вводили прогестерон (Sigma, 1,0 мг/кг/день в 1 мл кукурузного масла) в комбинации с соединением по данному изобретению (в виде раствора, содержащего 15% повидона K12, 10% Pluronic F68 [полоксамер 188] в деминерализованной воде [ВДМ]: зонд обрабатывают ультразвуком до достижения среднего размера частиц <2 мкм, объем дозы 3 мл) в дни 7-12. Для оценки влияния соединения-агониста кроликам вводят исследуемое соединение или прогестерон только в дни 7-12. В день 13 животных забивают, матки извлекают и фиксируют в цинк-формалине (Richard-Allan Scientific). Фиксированные матки разрезают на поперечные срезы толщиной 2-3 мм и окрашивают гематоксилин-эозином. Всего гистологически оценивают шесть срезов (проксимальный, средний и периферический срез каждого рога матки) и гестагенный эффект оценивают в баллах, используя индекс МакФейла. Анализ МакФейла может использоваться для идентификации SPRM. В табл. 9 приведены данные для характерных соединений, полученных в соответствии с настоящим изобретением.

Таблица 9

Пример	СЗ ED <sub>50</sub> * (мг/кг)	Индекс МакФейла** @ 10 мг/кг (метод антагониста)	Индекс МакФейла ** @ 30 мг/кг (метод агониста)
50	+++	+	+
48	+++	+	+
197	+++	++	+
53	+	+++	++
170	+++	+++	+++
49	+++	+++	+++

Анализ СЗ

Индекс МакФейла

+++ &lt;5

+++ ≥3

++ 5-10

++ 2-3

+ &gt;10

+ &lt;2

## Способ лечения.

В данном описании термин "эффективное количество" подразумевает количество соединения по настоящему изобретению, т.е. формулы I, которое пригодно или эффективно с точки зрения лечения или облегчения симптомов различных патологических состояний, описанных в данном описании. Конкретная доза соединения, которую вводят в соответствии с данным изобретением, конечно, будет определяться конкретными обстоятельствами, например, не ограничиваясь ими, соединение, которое вводят, способ введения, состояние больного и патологическое состояние, подлежащее лечению. Типичная ежедневная доза будет содержать нетоксическую дозу, в интервале от приблизительно 0,01 до приблизительно 1000 мг/день соединения по настоящему изобретению. Предпочтительные ежедневные дозы в целом будут составлять от приблизительно 1 до приблизительно 250 мг/день. Соединения по данному изобретению могут вводиться различными способами, в том числе перорально, ректально, интравагинально, трансдермально, подкожно, внутривенно, внутримышечно и интраназально. Эти соединения до введения предпочтительно составляют в препараты, выбор которых будет осуществляться на усмотрение лечащего врача. Таким образом, другой аспект настоящего изобретения представляет собой фармацевтическую композицию, содержащую эффективное количество соединения формулы I или его фармацевтически приемлемой соли, пролекарства, сольвата или энантиомера или его пролекарства, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или эксципиент. Общее содержание активных ингредиентов в таких препаратах составляет от 0,1 до 99,9% (мас.) препарата.

Термин "фармацевтически приемлемый" в данном описании означает, что носитель, разбавитель, эксципиенты и соль совместимы с другими ингредиентами препарата и не наносят вреда его реципиенту.

Фармацевтические препараты по настоящему изобретению могут быть получены по методикам, известным из уровня техники, с использованием известных, легко доступных ингредиентов. Например, соединения формулы I могут быть составлены в препараты с обычными эксципиентами, разбавителями или носителями и им может быть придана форма таблеток, капсул, суспензии, порошка и т.п. Не ограничивающие примеры эксципиентов, разбавителей и носителей, пригодных для таких препаратов, включают наполнители и разбавители, такие как крахмал, сахар, маннит и производные кремния; связующие агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза и другие производные целлюлозы, альгинаты, желатин и поливинилпирролидон; увлажняющие агенты, такие как глицерин; дезинтегранты, такие как кальция карбонат и натрия бикарбонат; агенты для замедления растворения, такие как парафин; ускорители резорбции, такие как четвертичные соединения аммония; поверхностно-активные вещества, такие как цетиловый спирт, моностеарат глицерина; адсорбирующие носители, такие как каолин и бентонит; и лубриканты, такие как тальк, кальция и магния стеарат, а также твердые полиэтиленгликоли.

Соединения также могут быть введены в эликсиры или растворы для традиционного перорального введения или растворы, предназначенные для парентерального введения, например внутримышечного, подкожного или внутривенного введения. Кроме того, соединения хорошо подходят для введения в препараты замедленного высвобождения и т.п. Препараты могут быть изготовлены таким образом, чтобы высвобождать активный ингредиент только или предпочтительно в конкретном участке организма, возможно на протяжении конкретного периода времени. Покрытие, конверты и защитные матрицы могут быть изготовлены, например, из полимерных субстанций или восков. Соединения формулы I в целом будут вводиться в виде традиционного препарата, выбранного лечащим врачом.

Соединения по настоящему изобретению могут вводиться с другим активным агентом, например одним или более из следующего: селективный модулятор рецепторов эстрогена (SERM), эстроген, агонисты рецепторов эстрогена (ER), антагонисты ER, селективные модуляторы рецепторов андрогена (SARM), агонист или антагонист GnRH, P<sub>4</sub> (прогестрон), прогестины и другие агонисты или модуляторы

PR. При использовании в комбинации с другим активным агентом соединение по настоящему изобретению и активный агент могут вводиться параллельно или последовательно. Например, соединение по настоящему изобретению может вводиться параллельно с SERM или прогестином для контроля фертильности. При параллельном введении очевидно, что два или более активных агентов могут вводиться в одном препарате, т.е. одной таблетке, эликсире, инъекционной форме или пластыре, или в отдельных препаратах, т.е. в отдельно приготовленных таблетках, эликсирах, пластырях или инъекционных формах.

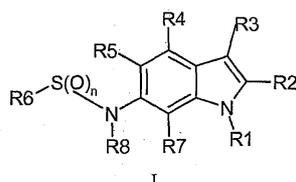
Альтернативно, соединение по настоящему изобретению и другой активный агент могут вводиться последовательно. Например, соединение по настоящему изобретению может вводиться последовательно для лечения одного или более гинекологических расстройств. Соединение по настоящему изобретению может вводиться на протяжении первого периода лечения. С этого момента другой активный агент, такой как R<sub>4</sub>, прогестин, или другие агонисты PR, может вводиться на протяжении второго периода лечения. Период отсутствия лечения может присутствовать или отсутствовать между первым и вторым периодами лечения. Очевидно, что порядок введения может быть обратным, т.е. соединение по настоящему изобретению может вводиться на протяжении второго периода лечения после того, как другой активный агент вводили на протяжении первого периода лечения.

В другой альтернативной схеме лечения соединения по настоящему изобретению и другой активный агент могут вводиться в виде перемежающейся схемы. Например, первый агент, такой как соединение по настоящему изобретению, может вводиться в течение периода лечения, т.е. в виде таблетки, инъекционной формы, эликсира дважды в день, один раз в день или один раз в неделю (или в форме пластыря), в то время как второй агент, такой как один из активных агентов, перечисленных выше, вводят в один или более выбранных периодов времени или интервалов в течение периода лечения. Кратность или интервалы для введения второго агента могут быть выбраны врачом и могут быть основаны на менструальном цикле, связанных физических показателях, уровнях гормонов или состоянии заболевания, как считается оправданным или необходимым с медицинской точки зрения. Как отмечалось выше, для режима последовательного введения введение соединения по настоящему изобретению как первого агента, и другого активного агента как второго агента может меняться местами.

Описанные в данном описании соединения по настоящему изобретению предлагают выгодное применение для лечения и/или облегчения одного или более из следующих состояний: опухоли; новообразования; миомы; лейомиомы (фибромиомы матки); эндометриоз (аденомиоз); послеоперационные спайки брюшины; гиперплазия эндометрия; синдром поликистоза яичников; раковые новообразования и аденокарциномы матки, яичников, молочной железы, ободочной и прямой кишки и предстательной железы; бесплодие; контроль фертильности; женская сексуальная дисфункция и другие гинекологические или менструальные синдромы, такие как аномальные или дисфункциональные кровотечения, аменорея, меноррагия, гиперменорея и дисменорея; или патологические осложнения перечисленных выше расстройств/синдромов.

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

### 1. Соединение формулы I



где n равно 1 или 2;

R1 выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)OR<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиларила, арила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилпиридинила, пиридинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, -SO<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -SO<sub>n</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила и -SO<sub>n</sub>-пиридинила, где каждый из арила и пиридинила, перечисленных отдельно или в комбинации с алкильным фрагментом, необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN и -OCH<sub>3</sub>, при условии, что арил не является исключительно ди- или тризамещенным алкоксизаместителем;

R2 выбран из H, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

R3 выбран из бензо[1,3]диоксола, бензотиофенила, хромен-2-ила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила, 2,3-дигидробензофуранила, 2,3-дигидро-1H-индолила, 1,3-дигидробензимидазол-2-ила, 1,3-дигидроиндол-2-ила, фуранила, индан-1-ила, индазолила, изоксазолила, фенила, пиразолила, пиридинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, тиофенила и тиазолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, -SCH<sub>3</sub>, -(C(S)NH<sub>2</sub>), -C=N-OH, -C=N-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, 1-метилтетразол-5-ила, C(O)R<sub>12</sub> и C(O)NHC<sub>3</sub>-циклоалкил);

R4, R5 и R7, каждый, представляют собой H;

R6 выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и тиофенила;

R8 выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила;

R12 выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила и NH<sub>2</sub>;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R6 представляет собой CH<sub>3</sub>.

3. Соединение формулы I, где

R1 выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил-O-C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила;

R2 представляет собой H;

R3 выбран из фенила, тиофенила, пиридинила, пирозолила, фуранила, тиазолила и бензотиофенила, каждый из которых замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, -NO<sub>2</sub>, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, -C(O)R12, -C=N-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и -C=N-OH;

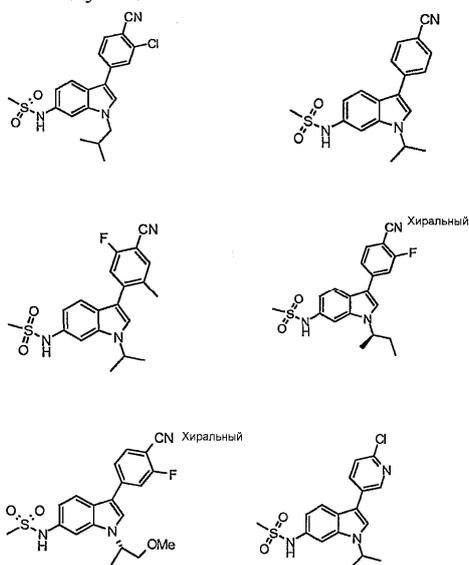
R6 представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил;

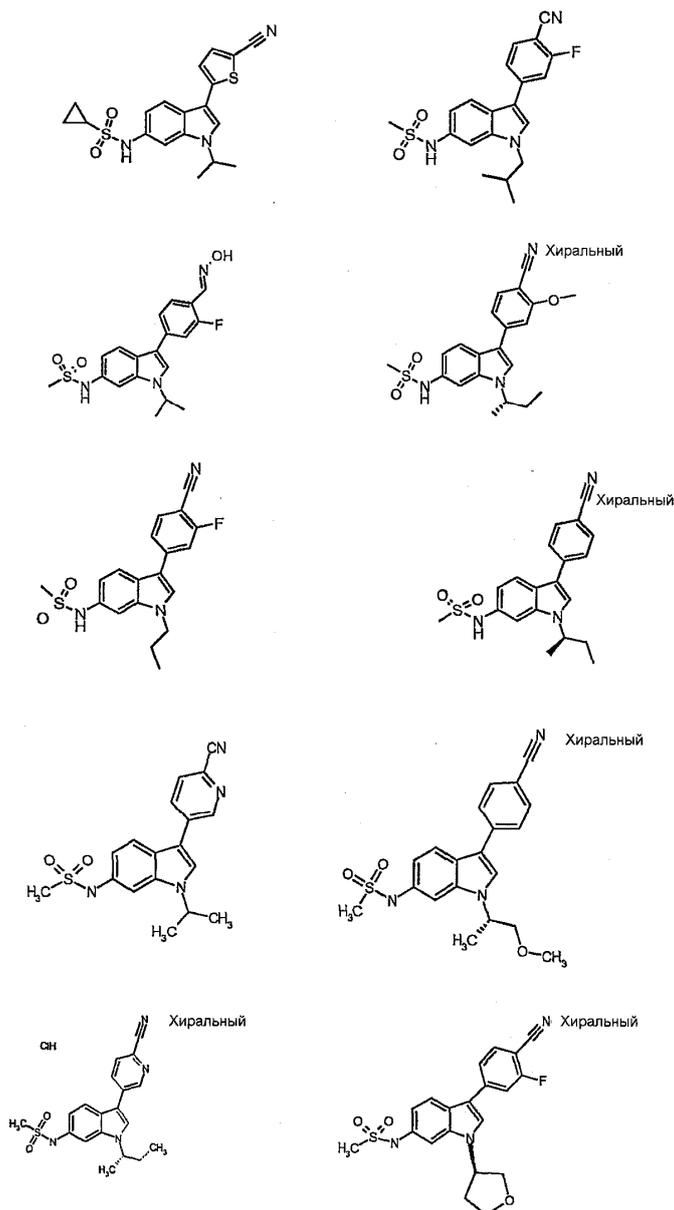
R8 представляет собой H;

R12 выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила;

или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Соединение, выбранное из следующего:



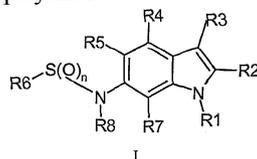


5. 2-Фтор-4-(1-(S-3-метоксипропан-2-ил)-6-метансульфониламино-1H-индол-3-ил)бензонитрил.

6. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5 и по крайней мере один из носителя, разбавителя и эксципиента.

7. Применение соединения по любому из пп.1-5 в качестве лекарственного средства.

8. Способ получения соединения формулы I



или его фармацевтически приемлемой соли,

где n равно 1 или 2;

R<sub>1</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкил-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-циклоалкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила, C<sub>0</sub>-C<sub>3</sub>-алкил-C(O)OR<sub>12</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкиларила, арила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилпиридинила, пиридинила, тетрагидрофуранила, тетрагидропиранила, -SO<sub>n</sub>C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -SO<sub>n</sub>C<sub>0</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила и -SO<sub>n</sub>-пиридинила, где каждый из арила и пиридинила, перечисленных отдельно или в комбинации с алкильным фрагментом, необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из -CN и -OCH<sub>3</sub>; при условии, что арил не является исключительно ди- или тризамещенным алкоксизаместителем;

R<sub>2</sub> выбран из H, галогена и C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила;

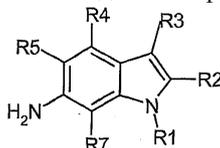
R<sub>3</sub> выбран из бензо[1,3]диоксола, бензотиофенила, хромен-2-ила, 2,3-дигидробензо[1,4]диоксинила, 2,3-дигидробензофуранила, 2,3-дигидро-1H-индолила, 1,3-дигидробензимидазол-2-ила, 1,3-дигидро-

индол-2-ила, фуридила, индан-1-ила, индазолила, изоксазолила, фенила, пиразолила, пиридинила, 1,2,3,4-тетрагидрохинолинила, тиофенила и тиазолила, каждый из которых необязательно замещен 1-3 группами, независимо выбранными из галогена, -CN, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, C<sub>2</sub>-C<sub>3</sub>-алкинила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-гидроксиалкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-алкила, -O-C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>-галогеналкила, -SCH<sub>3</sub>, -(C(S)NH<sub>2</sub>), -C=N-OH, -C=N-O-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, -C(O)OCH<sub>3</sub>, C(O)NH<sub>2</sub>, 1-метилтетразол-5-ила, C(O)R<sub>12</sub> и (C(O)NHC<sub>3</sub>-циклоалкил);

R8 выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкила;

R12 выбран из H, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкилциклоалкила и NH<sub>2</sub>;

где указанный способ включает сочетание соединения формулы II



II

с основанием и R<sub>6</sub>SO<sub>2</sub>Cl,

где R<sub>6</sub> выбран из C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкила и тиофенила.

9. Применение соединения для производства лекарственного средства для лечения и/или профилактики лейомиом у млекопитающего, включающее введение указанному млекопитающему эффективной дозы соединения по любому из пп.1-5, его фармацевтически приемлемой соли.

10. Применение соединения для производства лекарственного средства для лечения или профилактики эндометриоза, включающее введение пациенту, который нуждается в таком лечении или профилактике, эффективного количества соединения по любому из пп.1-5, его фармацевтически приемлемой соли.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-5, для лечения лейомиом или эндометриоза.

