



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(51) МПК

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| <i>C07D 401/04</i> (2006.01) | <i>C07D 213/89</i> (2006.01)  |
| <i>C07D 403/04</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) |
| <i>C07D 401/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) |
| <i>C07D 405/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/455</i> (2006.01)  |
| <i>C07D 409/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/496</i> (2006.01)  |
| <i>C07D 413/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) |
| <i>C07D 417/14</i> (2006.01) | <i>A61P 25/28</i> (2006.01)   |
| <i>C07D 213/61</i> (2006.01) | <i>A61P 9/10</i> (2006.01)    |
| <i>C07D 213/71</i> (2006.01) | <i>A61P 15/00</i> (2006.01)   |
| <i>C07D 213/81</i> (2006.01) | <i>A61P 17/04</i> (2006.01)   |

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004125146/04, 28.03.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
28.03.2003(30) Конвенционный приоритет:  
28.03.2002 SE 0200979-3

(43) Дата публикации заявки: 27.06.2005

(45) Опубликовано: 20.11.2008 Бюл. № 32

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 02/10158 A2, 07.02.2002, реферат, формула изобретения. WO 97/42187 A1, 13.11.1997, реферат, формула изобретения, примеры 7-9, 13, 16, 20, 21, 33-35, 48-50, 54, 60-63, 69, 73. WO 00/71129 A1, реферат, формула изобретения, примеры 109-114, 116-118. WO 01/25220 A1, 12.04.2001. WO 01/32653 A1, реферат, формула изобретения. US 3948910 A, 06.04.1976. (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу: 28.10.2004

(86) Заявка РСТ:  
SE 03/00508 (28.03.2003)(87) Публикация РСТ:  
WO 03/082853 (09.10.2003)

Адрес для переписки:  
191036, Санкт-Петербург, а/я 24, "НЕВИНПАТ",  
пат.пов. А.В.Поликарпову

(72) Автор(ы):

БЕРГ Стефан (SE),  
ХЕЛЬБЕРГ Свен (SE),  
НЮЛЁФ Мартин (SE),  
КСЬЮ Яфенг (SE)

(73) Патентообладатель(и):

АстраЗенека АБ (SE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ИНДОЛА, СПОСОБ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ (ВАРИАНТЫ), ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ДЛЯ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ, ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ СОДЕРЖАЩАЯ ИХ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СОСТОЯНИЙ, СВЯЗАННЫХ С ГЛИКОГЕН-СИНТАЗОЙ-КИНАЗОЙ-3

(57) Реферат:

В настоящем изобретении предложены новые соединения формулы Ia, где Р представляет собой пиридин или пиримидин; R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> выбран из галогена, нитро, C<sub>0-6</sub>алкилгетероарила, (CO)OR<sup>4</sup>, трифторметила, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

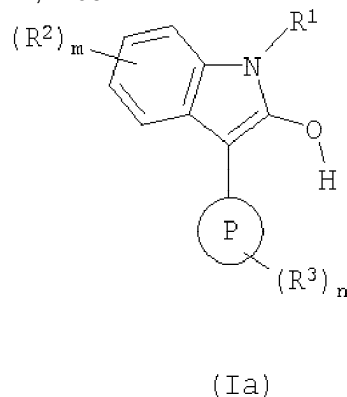
OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь; R<sup>6</sup> представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть

ненасыщенной и может быть замещена одним заместителем, выбранным из W; m равно 0, 1 или 2; R<sup>3</sup> выбран из CO(OR<sup>4</sup>), C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; n равно 1 или 2; R<sup>4</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила; R<sup>5</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкилC<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, C<sub>0-6</sub>алкилгетероарила и C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y; и где любой C<sub>1-6</sub>алкил, указанный в определении R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, может быть замещен одной или более чем одной группой Z; R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O; W и Z независимо выбраны из галогена, CN, OR<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, трифторметила, трифторметокси, 5-членной гетероциклической группы, содержащей один гетероатом, независимо выбранный из N, причем данная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y; Y выбран из оксо, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, фенила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, где фенильная и C<sub>0-6</sub>алкиларильная группы могут быть возможно

(56) (продолжение):

CAS RN: 2402-95-1, RN: 17573-93-2, RN: 14432-16-7, RN: 59618-32-5, RN: 49836-04-6, RN: 56839-26-0, RN: 261956-65-4 (базы данных ChemDplus и STN Online). CAS RN: 70-58-6, RN: 28773-43-9, RN: 10366-35-5, RN: 6271-78-9, RN: 109-09-1, RN: 626-60-8, RN: 626-61-9, RN: 109-104-6, RN: 626-55-1, RN: 1120-87-2, RN: 2402-77-9, RN: 16110-09-1, RN: 26452-80-2, RN: 24557-47-8, RN: 2402-78-0, RN: 45644-21-1, RN: 156-83-2, RN: 4316-98-7, RN: 14631-08-4, RN: 5428-89-7, RN: 5470-18-8, RN: 94166-64-0, RN: 4548-45-2, RN: 5315-25-3, RN: 3510-66-5, RN: 63450-95-3, RN: 95-58-9, RN: 54151-74-5 (базы данных ChemDplus и STN Online). US 4548935 A, 22.10.1985, пример 34. EP 0168003 A, 05.07.1985. GB 1545982 A, 16.05.1979. RU 2135469 C1, 27.08.1999, приготовление 2. RU 2141476 C1, 20.11.1999, примеры. DELARGE, J., Farmaco, Edizione Scientifica, 1974, 29(2), 101-2 (CA 80:955683). Примечание: В п.31 исключено указание на обозначение радикалов R7, R9, R12, так как указанные радикалы отсутствуют в обозначении структуры соединений и/или групп для заявляемых по п.31 соединений.

замещены нитро, трифторметилом; R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила, или где R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один гетероатом, выбранный из N; в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли. Соединения формулы Ia обладают ингибирующим эффектом по отношению к гликоген-синтазе-киназе-3 (GSK3). Изобретение также относится к способу получения предложенных соединений и новым промежуточным соединениям, используемым в нем, фармацевтической композиции, содержащей указанные терапевтически активные соединения, и применению указанных активных соединений в терапии для лечения состояний, связанных с GSK3. 13 н. и 20 з.п. ф-лы, 1 табл.





FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

|                              |                               |
|------------------------------|-------------------------------|
| <i>C07D 401/04</i> (2006.01) | <i>C07D 213/89</i> (2006.01)  |
| <i>C07D 403/04</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4439</i> (2006.01) |
| <i>C07D 401/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/4545</i> (2006.01) |
| <i>C07D 405/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/455</i> (2006.01)  |
| <i>C07D 409/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/496</i> (2006.01)  |
| <i>C07D 413/14</i> (2006.01) | <i>A61K 31/5377</i> (2006.01) |
| <i>C07D 417/14</i> (2006.01) | <i>A61P 25/28</i> (2006.01)   |
| <i>C07D 213/61</i> (2006.01) | <i>A61P 9/10</i> (2006.01)    |
| <i>C07D 213/71</i> (2006.01) | <i>A61P 15/00</i> (2006.01)   |
| <i>C07D 213/81</i> (2006.01) | <i>A61P 17/04</i> (2006.01)   |

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2004125146/04**, **28.03.2003**(24) Effective date for property rights: **28.03.2003**(30) Priority:  
**28.03.2002 SE 0200979-3**(43) Application published: **27.06.2005**(45) Date of publication: **20.11.2008 Bull. 32**(85) Commencement of national phase: **28.10.2004**(86) PCT application:  
**SE 03/00508 (28.03.2003)**(87) PCT publication:  
**WO 03/082853 (09.10.2003)**Mail address:  
**191036, Sankt-Peterburg, a/ja 24, "NEVINPAT",  
pat.pov. A.V.Polikarpovu**

(72) Inventor(s):

**BERG Stefan (SE),  
KhEL'BERG Sven (SE),  
NJULEF Martin (SE),  
KS'Ju Jafeng (SE)**

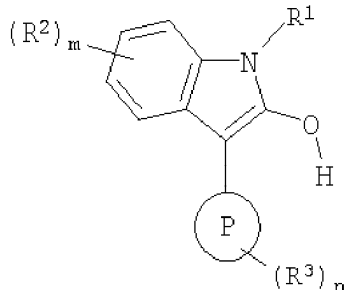
(73) Proprietor(s):

**AstraZeneka AB (SE)**(54) **INDOLE DERIVATIVES, METHODS OF OBTAINING THEM (VERSIONS), INTERMEDIATE COMPOUNDS USED FOR OBTAINING THEM, PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEM, AND THEIR USE IN TREATING CONDITIONS, RELATED TO GLYCOGEN-SYNTASE-KINASE-3**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: new compounds with formula Ia are proposed,



(Ia)

where: P represents pyridine or pyrimidine; R<sup>1</sup> represents hydrogen; R<sup>2</sup> is chosen from halogen, nitro, C<sub>0-6</sub>alkylheteroaryl, (CO)OR<sup>4</sup>,

trifluoromethyl, C<sub>0-6</sub>alkylcyano, C<sub>0-6</sub>alkylNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alkylNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alkylCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alkyl(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> and X<sup>1</sup>R<sup>6</sup> group, where X<sup>1</sup> represents a direct link; R<sup>6</sup> represents a 5- or 6-member heterocyclic group, containing one or two heteroatoms, independently chosen from N, O, and S, for which the given heterocyclic group can be unsaturated and can be substituted with by one substitute, chosen from W; m equals 0, 1, or 2; R<sup>3</sup> is chosen from

CO(OR<sup>4</sup>), C<sub>0-6</sub>alkylNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>alkylCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>alkylNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; n equals 1 or 2; R<sup>4</sup> is chosen from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl; R<sup>5</sup> is chosen from hydrogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>0-6</sub>alkyl, C<sub>3-6</sub>cycloalkyl, C<sub>0-6</sub>alkylaryl, C<sub>0-6</sub>alkylheteroaryl and C<sub>1-6</sub>alkylNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> or R<sup>4</sup> and R<sup>5</sup> together can form a 4-, 5-, 6- or 7-member heterocyclic group, containing one or more heteroatoms, independently chosen from N and O, where the given heterocyclic

group can be substituted by group Y; and where any C<sub>1-6</sub>alkyl, indicated in defining R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, can be substituted with one or more one Z group; R<sup>14</sup> and R<sup>15</sup> together can form a 5-member heterocyclic group, containing one or more heteroatoms, independently chosen from N and O; W and Z are independently chosen from halogen, CN, OR<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, 5-member heterocyclic group, containing one heteroatom, independently chosen from N, for which the given heterocyclic group can be substituted with group Y; Y is chosen from oxo, halogen, C<sub>1-6</sub>alkyl, C<sub>0-6</sub>alkylaryl, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, phenyl, C<sub>0-6</sub>alkylaryl, where the phenyl and C<sub>0-6</sub>alkylaryl groups can be substituted with nitro, trifluoromethyl; R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> are independently

chosen from hydrogen and C<sub>1-6</sub>alkyl, or where R<sup>16</sup> and R<sup>17</sup> together can form a 5-member heterocyclic group, containing one heteroatom, chosen from N; in form of a free base or pharmaceutical salt. Formula Ia compounds have inhibiting effect to glycogen-synthase-kinase-3 (GSK3). The invention also relates to the method of obtaining the proposed compounds and to new intermediate compounds, used in them, pharmaceutical compositions, containing the given therapeutically active compounds, and use of the given active compounds in therapy for treating conditions, related to GSK3.

EFFECT: new method of obtaining indole derivatives.

33 cl, 1 tbl, 112 ex

R U 2 3 3 8 7 4 2 C 2

R U 2 3 3 8 7 4 2 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

## ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к новым соединениям формулы Ia и Ib в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли, к фармацевтическим препаратам, содержащим указанные соединения, и к применению указанных соединений в терапии. Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединений формулы Ia и Ib и к новым промежуточным соединениям, используемым для этого.

## ПРЕДПОСЫЛКИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Гликоген-синтаза-киназа-3 (GSK3) представляет собой серин/треонин протеинкиназу, составленную из двух изоформ ( $\alpha$  и  $\beta$ ), которые кодируются различными генами, но являются высокомолекулярными в пределах каталитического домена. GSK3 высоко экспрессируется в центральной и периферической нервной системе. GSK3 фосфорилирует некоторые субстраты, включая tau,  $\beta$ -катенин, гликогенсинтазу, пируватдегидрогеназу и фактор инициации и элонгации 2b (eIF2b). Инсулин и факторы роста активируют протеинкиназу B, которая фосфорилирует GSK3 в аминокислотном остатке серина в положении 9 и инактивирует ее.

### *Деменции болезни Альцгеймера (БА) и таупатии*

БА характеризуется когнитивным ухудшением, холинергической дисфункцией и гибелью нейронов, нейрофибриллярными клубочками и старческими бляшками, состоящими из отложений амилоида- $\beta$ . Последовательность этих событий при БА неясна, но, как полагают, они взаимосвязаны. Гликоген-синтаза-киназа 3 $\beta$  (GSK3 $\beta$ ) или Tau ( $\tau$ ) фосфорилирующая киназа селективно фосфорилирует связанный с микроканальцем белок  $\tau$  в нейронах в сайтах, которые гиперфосфорилированы в мозгах, пораженных БА. Гиперфосфорилированный белок  $\tau$  обладает более низкой аффинностью к микроканальцам и аккумулируется в виде парных спиральных филаментов, которые являются основными компонентами, составляющими нейрофибриллярные клубочки и нейропиллярные нити в мозгах, пораженных БА. Это приводит к деполимеризации микроканальцев, что ведет к

гибели конца аксонов и неврритической дистрофии. Соответственно нейрофибриллярные клубочки обнаружены при таких болезнях, как БА, боковой аимотрофический склероз, комплекс острова Гуам амиотрофического бокового склероза и деменции при болезни Паркинсона (parkinsonism-dementia of Guam), кортикобазальная дегенерация, деменция боксеров и травма головы, синдром Дауна, постэнцефалитический паркинсонизм, прогрессирующий супрануклеарный паралич, болезнь Ниманна-Пика и болезнь Пика. Добавление амиоида- $\beta$  к первичным гиппокампальным культурам приводит к гиперфосфорилированию  $\tau$  и состоянию, подобному парным спиральным филаментам, через индукцию активности GSK3, с последующим разрушением транспорта аксонов и гибели нейронов (Imahori and Uchida., J. Biochem. 121: 179-188, 1997). GSK3 $\beta$  предпочтительно помечает нейрофибриллярные клубочки и, как было показано, является активной в преклубочковых (pre-tangle) нейронах в мозгах, пораженных БА. Также в тканях мозга пациентов с БА увеличиваются уровни белка GSK3 на 50%. Кроме того, GSK3 $\beta$  фосфорилирует пируватдегидрогеназу, ключевой фермент в метаболическом пути гликолиза, и предотвращает превращение пирувата в ацетил-Co-A (Hoshi et al., PNAS 93: 2719-2723, 1996). Ацетил-Co-A является критическим для синтеза ацетилхолина, нейротрансммиттера с когнитивными функциями. Таким образом, ингибирование GSK3 $\beta$  может оказывать благотворное влияние на развитие, а также на когнитивную недостаточность, связанную с болезнью Альцгеймера и другими болезнями, на которые есть ссылки выше.

#### *Хронические и острые нейродегенеративные заболевания*

Было показано, что опосредованная фактором роста активация PI3K/Akt метаболического пути играет ключевую роль в выживании нейронов. Активация этого метаболического пути приводит к ингибированию GSK3 $\beta$ . Недавние исследования (Bhat et al., PNAS 97: 11074-11079 (2000)) показывают, что активность GSK3 $\beta$  увеличивается в клеточных и животных моделях нейродегенераций, таких как ишемия головного мозга, или после депривации фактора роста. Например, фосфорилирование активного сайта было увеличено в нейронах, подверженных апоптозу: типу клеточной смерти, который, как обычно считают, происходит при хронических и острых дегенеративных заболеваниях, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический

склероз, болезнь Хантингтона и СПИД-деменция, ишемический удар и травма головы. Литий был нейропротективным при ингибировании апоптоза в клетках и в головном мозге в концентрациях, которые приводили к ингибированию GSK3 $\beta$ .  
5 Таким образом, ингибиторы GSK3 $\beta$  могли бы быть полезными в смягчении течения нейродегенеративных заболеваний.

#### *Биполярные расстройства (БР)*

10 Биполярные расстройства характеризуются маниакальными эпизодами и депрессивными эпизодами. Для лечения БР используют литий: на основании его эффектов стабилизации настроения. Недостатком лития является узкое  
15 “терапевтическое окно” и опасность передозировки, которая может привести к интоксикации литием. Недавнее открытие, что литий ингибирует GSK3 в терапевтических концентрациях, увеличило вероятность того, что этот фермент представляет собой ключевую мишень в мозге для действия лития (Stambolic et al., Curr. Biol. 6: 1664-1668, 1996; Klein and Melton; PNAS 93: 8455-8459, 1996).  
20 Следовательно, ингибирование GSK3 $\beta$  может иметь терапевтическое значение при лечении БР, а также пациентов с БА, страдающих от аффективных расстройств.  
25

#### *Шизофрения*

30 GSK3 вовлечен в каскады передачи сигналов многих клеточных процессов, в частности, во время развития нервной системы. Kozlovsky et al (Am. J. Psychiatry 2000 May;157 (5): 831-3) обнаружил, что уровни GSK3 $\beta$  были на 41% меньше у пациентов с шизофренией, чем у пациентов сравнения. Это исследование показывает, что шизофрения вызывает патологию развития нервной системы, и  
35 что ненормальная регуляция GSK3 могла играть роль в шизофрении. Более того, было описано, что у пациентов с шизофренией были пониженные уровни  $\beta$ -катенина (Cotter et al., Neuroreport 9: 1379-1383 (1998)).

#### *Диабет*

40 Инсулин стимулирует синтез гликогена в скелетных мышцах через дефосфорилирование и, таким образом, активацию гликогенсинтазы. В условиях покоя GSK3 фосфорилирует и инактивирует гликогенсинтазу через  
45 дефосфорилирование. GSK3 также подвержена сверх-экспрессии в мышцах пациентов с диабетом типа II (Nikoulina et al., Diabetes 2000 Feb; 49 (2): 263-71). Ингибирование GSK3 увеличивает активность гликогенсинтазы, уменьшая таким  
50

образом уровни глюкозы путем ее превращения в гликоген. Следовательно, ингибирование GSK3 может терапевтически важным при лечении диабетов типа I и типа II и диабетической невропатии.

#### *Выпадение волос*

GSK3 фосфорилирует и разрушает  $\beta$ -катенин.  $\beta$ -катенин является эффектором метаболического пути синтеза кератонина. Стабилизация  $\beta$ -катенина может привести к увеличению роста волос. Мыши, экспрессирующие стабилизированный  $\beta$ -катенин посредством мутации сайтов, фосфорилируемых GSK3, подвергаются процессу, сходному с морфогенезом волос *de novo* (Gat et al., Cell 1998 Nov 25; 95 (5): 605-14)). Сальные железы и кожные бугорки, образованные из новых фолликулов, нормально создаются только в эмбриогенезе. Таким образом, можно предложить лечить облысение путем ингибирования GSK3.

#### *Пероральные контрацептивы*

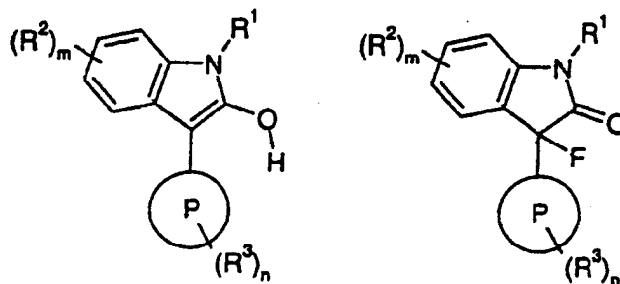
Известно, что GSK3 обладает высокой подвижностью по сравнению с неподвижной спермой (Vijayaraghavan et al., Biol. Reprod. 2000 Jun; 62 (6): 1647-54). В иммуноцитохимии обнаружено, что GSK3 присутствует в жгутике и передней части головки сперматозоида. Эти данные свидетельствуют о том, что GSK3 могла бы быть ключевым элементом, лежащим в основе инициирования подвижности в эпидидимисе и регулирования функции зрелой спермы. Ингибиторы GSK3 могли бы быть полезными в качестве контрацептивов для мужчин.

#### **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Целью настоящего изобретения является предложить соединения, обладающие ингибирующим эффектом по отношению к GSK3, а также хорошей биодоступностью.

1. Таким образом, в настоящем изобретении предложены соединения формулы Ia и Ib:





(Ia)

(Ib)

где:

P представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, из которых один атом, по меньшей мере, представляет собой азот;

R<sup>1</sup> представляет собой водород;

R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбраны из галогена, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>2-6</sub>алкенила, C<sub>2-6</sub>алкинила, C<sub>0-6</sub>алкилC<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, C<sub>0-6</sub>алкилгетероарила, CHO, C<sub>0-6</sub>алкилOR<sup>4</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилOR<sup>4</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилSR<sup>4</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилSR<sup>4</sup>, (CO)R<sup>4</sup>, (CO)OR<sup>4</sup>, O(CO)R<sup>4</sup>, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, OC<sub>1-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>1-6</sub>алкилCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилCO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, O(CO)OR<sup>4</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилCOR<sup>4</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилCOR<sup>4</sup>, NR<sup>4</sup>OR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(CO)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(CO)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, O(CO)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, NR<sup>4</sup>(CO)OR<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(SO<sub>2</sub>)R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкил(SO)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(SO)R<sup>5</sup>, OC<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>(SO)R<sup>5</sup>, OC<sub>0-6</sub>алкилSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилSO<sub>2</sub>R<sup>4</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилSOR<sup>4</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилSOR<sup>4</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь, O, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> или NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; и где R<sup>6</sup> связан с R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup>;

каждый из R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup> представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил;

R<sup>6</sup> представляет собой фенильную или 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть

насыщенной или ненасыщенной, или указанные фенильная или 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа могут быть возможно конденсированными с 5- или 6-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом, содержащим атомы, независимо выбранные из C, N, O и S, и данные фенильная или гетероциклическая группа могут быть замещены одним или двумя заместителями, выбранными из W;

m равно 0, 1, 2, 3 или 4;

n равно 0, 1, 2, 3 или 4;

$R^4$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{0-6}$ алкил $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{0-6}$ алкиларила,  $C_{0-6}$ алкилгетероарила,  $C_{1-6}$ алкил $NR^{14}R^{15}$  и 5- или 6-членной гетероциклической группы, содержащей один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y;

$R^5$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{2-6}$ алкенила,  $C_{2-6}$ алкинила,  $C_{0-6}$ алкил $C_{3-6}$ циклоалкила,  $C_{0-6}$ алкиларила,  $C_{0-6}$ алкилгетероарила и  $C_{1-6}$ алкил $NR^{14}R^{15}$  и; где  $R^4$  и  $R^5$  вместе могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y; и где любой  $C_{1-6}$ алкил,  $C_{2-6}$ алкенил,  $C_{2-6}$ алкинил,  $C_{0-6}$ алкил $C_{3-6}$ циклоалкил,  $C_{0-6}$ алкиларил и  $C_{0-6}$ алкилгетероарил, указанные в определении  $R^2 - R^5$ , могут быть замещены одной или более чем одной группой Z;

$R^{14}$  и  $R^{15}$  независимо выбраны из водорода,  $C_{1-6}$ алкила и  $C_{0-6}$ алкил $C_{3-6}$ циклоалкила, и где  $R^{14}$  и  $R^{15}$  вместе могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y;

W и Z независимо выбраны из оксо, галогена, нитро, CN,  $OR^{16}$ ,  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{0-6}$ алкиларила,  $C_{0-6}$ алкил $C_{3-6}$ циклоалкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси,  $OC_{1-6}$ алкил $NR^{16}R^{17}$ ,  $NR^{16}R^{17}$ ,  $CONR^{16}R^{17}$ ,  $NR^{16}(CO)R^{17}$ ,  $O(CO)C_{1-6}$ алкила,  $(CO)OC_{1-6}$ алкила,  $COR^{16}$ ,  $(SO_2)NR^{16}R^{17}$ ,  $SO_2R^{16}$ ,  $SOR^{16}$ ,  $(CO)C_{1-6}$ алкил $NR^{16}R^{17}$ ,  $(SO_2)C_{1-6}$ алкил $NR^{16}R^{17}$ , 5- или 6-членной гетероциклической группы, содержащей один

или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, фенила и гетероарила, причем данная гетероциклическая группа, фенил или гетероарил могут быть возможно замещены группой Y;

Y выбран из оксо, галогена, нитро, CN, OR<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, C<sub>0-6</sub>алкилC<sub>3-6</sub>циклоалкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, CONR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, NR<sup>16</sup>(CO)R<sup>17</sup>, O(CO)C<sub>1-6</sub>алкила, (CO)OC<sub>1-6</sub>алкила, COR<sup>16</sup>, (SO<sub>2</sub>)NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>16</sup>, SOR<sup>16</sup>, (CO)C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, (SO<sub>2</sub>)C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, фенила, C<sub>0-6</sub>алкиларила и гетероарила, где фенильная, C<sub>0-6</sub>алкиларильная и гетероарильная группы могут быть возможно замещены галогеном, нитро, CN, OR<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>алкилом, фторметилом, дифторметилом, трифторметилом, фторметокси, дифторметокси и трифторметокси;

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила, и где R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> вместе могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S;

в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

В одном из аспектов изобретения предложены соединения Формулы **Ia** или **Ib**, где P представляет собой 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота.

В первом воплощении этого аспекта изобретения предложены соединения Формулы **Ia** и **Ib**, где P представляет собой пиридин.

В другом воплощении этого аспекта изобретения предложены соединения Формулы **Ia** и **Ib**, где P представляет собой пиримидин.

В другом аспекте изобретения предложены соединения Формулы **Ia**.

В еще одном аспекте изобретения предложены соединения Формулы **Ia** и **Ib**, где R<sup>2</sup> и R<sup>3</sup> независимо выбраны из: галогена, нитро, C<sub>0-6</sub>алкилгетероарила, трифторметила, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь; R<sup>6</sup> представляет собой 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, и причем данная гетероциклическая группа может быть замещена одним или двумя

заместителями W, предпочтительно C<sub>1-6</sub>алкилом; m равно 0, 1, 2; и n равно 1 или 2.

В еще одном аспекте изобретения предложены соединения Формулы Ia и Ib, где R<sup>4</sup> независимо выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкилC<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, C<sub>0-6</sub>алкилгетероарила, C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> и 5- или 6-членной гетероциклической группы, содержащей один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y; R<sup>5</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила; где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y; и где любой C<sub>1-6</sub>алкил, C<sub>0-6</sub>алкиларил, указанные в определении R<sup>2</sup> - R<sup>5</sup>, могут быть замещены одной или более чем одной группой Z; R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> независимо представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил, и где R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> вместе могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S; Z независимо выбран из галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, CN, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>; Y выбран из C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, фенила, где фенил может быть возможно замещен нитрогруппой и трифторметилом; R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> представляют собой C<sub>1-6</sub>алкил, и где R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> вместе могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S.

В еще одном аспекте изобретения предложены соединения Формулы Ia и Ib, где P представляет собой пиридин; R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> представляет собой CN; R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; где R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S.

Еще один аспект изобретения относится к соединениям, выбранным из:

2-(5-Циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(диметиламино)этил]изоникотинамида;

Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

2-Гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

5 Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

2-Гидрокси-3-{6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиримидин-4-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

10 Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

15 Гидрохлорида 6-(5-циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилникотинамида;

Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

20 Гидрохлорида 6-(5-циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамида;

2-Гидрокси-3-{5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

25 Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

30 Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-[(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]метил}пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

35 3-{5-[[3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил]метил]пиридин-2-ил}-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрила;

2-Гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

40 2-Гидрокси-3-{5-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

3-[5-(Азетидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрила;

45 2-Гидрокси-3-{5-[(4-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

50

3-(5-[(2-Цианоэтил)(этил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1*H*-индол-5-карбонитрила;

3-(5-[(4-Хлорбензил)(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1*H*-индол-5-карбонитрила;

3-(5-[(2-Фурилметил)(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1*H*-индол-5-карбонитрила;

2-Гидрокси-3-(5-[[метил(фенил)амино]метил}пиридин-2-ил]-1*H*-индол-5-карбонитрила;

2-Гидрокси-3-{5-[(3-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1*H*-индол-5-карбонитрила;

3-(5-[[Циклогексил(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1*H*-индол-5-карбонитрила;

2-Гидрокси-3-[5-(пиперидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорида 3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида 6-хлор-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1*H*-индол-2-ола;

3-[5-(Морфолин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]-5-нитро-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида 6-бром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида 2-гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-6-карбонитрила;

Гидрохлорида 5-бром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида 5,6-дибром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида 3-фтор-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-2-оксоиндолин-6-карбонитрила;

Гидрохлорида 3-{5-[(4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-2-гидрокси-1*H*-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорида 2-гидрокси-3-(5-[[4-(3-метилбутил)пиперазин-1-ил]сульфонил]пиридин-2-ил)-1*H*-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1*H*-индол-5-карбонитрила;

5 Гидрохлорида 3-{5-[(4-этилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-2-гидрокси-1*H*-индол-5-карбонитрила;

3-{5-(Морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил}-5-пиридин-3-ил-1*H*-индол-2-ола;

10 Гидрохлорида 3-{5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил}-5-тиен-2-ил-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида 5-(2-фурил)-3-{5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил}-1*H*-индол-2-ола;

15 Гидрохлорида 3-{3-бром-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-5-нитро-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида 3-{5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил}-5-(трифторметил)-1*H*-индол-2-ола;

20 Гидрохлорида 2-гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1*H*-индол-6-карбонитрила;

Гидрохлорида *N*-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)никотинамида;

Гидрохлорида 6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2-морфолин-4-илэтил)никотинамида;

30 Гидрохлорида 6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)-*N*-метил-*N*-(1-метилпиперидин-4-ил)никотинамида;

Гидрохлорида 5-нитро-3-{5-[(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]карбонил]пиридин-2-ил}-1*H*-индол-2-ола;

35 Гидрохлорида 3-(5-[[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил]пиридин-2-ил)-5-нитро-1*H*-индол-2-ола;

Гидрохлорида *N*-[2-(диметиламино)-1-метилэтил]-6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)никотинамида;

40 Фумарата 6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)никотинамида;

45 Фумарата 3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-5-нитро-1*H*-индол-2-ола;

Фумарата 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)никотинамида;

50

Гидрохлорида 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-метил-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамида;

5 Фумарата 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-(диметиламино)этил]пиридин-3-сульфонамида;

Фумарата 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-этилпиридин-3-сульфонамида;

10 Фумарата 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-3-сульфонамида;

15 Фумарата 2-гидрокси-3-[5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-1*H*-индол-5-карбонитрила;

2-Гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илсульфонил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-5-карбонитрила;

20 Гидрохлорида 3-[5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1*H*-индол-2-ола;

Фумарата 3-[5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-(1,3-тиазол-4-ил)-1*H*-индол-2-ола;

25 3-[5-[(4-Метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-(1,3-оксазол-5-ил)-1*H*-индол-2-ола;

30 Гидрохлорида 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-нитро-1*H*-индол-2-ола.

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых в описании и формуле изобретения для иллюстрации настоящего изобретения.

35 Следует понимать во избежание сомнений, что в тех случаях, когда в этом описании группу характеризуют как “такую, как определено выше”, то определение указанной группы включает в себя первое и наиболее широкое определение, а также все остальные другие определения этой группы.

40 Следует понимать во избежание сомнений, что в этом описании “C<sub>0-6</sub>” означает углеродную группу, имеющую 0, 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

45 Следует понимать во избежание сомнений, что в этом описании “C<sub>1-6</sub>” означает углеродную группу, имеющую 1, 2, 3, 4, 5 или 6 атомов углерода.

В этом описании, если не оговорено особо, термин “алкил” включает в себя алкильные группы как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью и может представлять собой метил, этил, *n*-пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-

50



бутил, трет-бутил, н-пентил, изопентил, трет-пентил, нео-пентил, н-гексил или изогексил, трет-гексил, но не ограничивается ими.

5 В этом описании, если не оговорено особо, термин "циклоалкил" относится к возможно замещенной насыщенной циклической углеводородной кольцевой системе. Термин "C<sub>3-6</sub>-циклоалкил" может представлять собой циклопропил, циклобутил, циклопентил или циклогексил, но не ограничивается ими.

10 В этом описании, если не оговорено особо, термин "алкиларил" включает в себя как замещенные, так и незамещенные алкиларильные группы, которые могут быть замещены в алкильной и/или арильной части, и может представлять собой C<sub>1-6</sub>-алкиларил, бензил или этилфенил, но не ограничивается ими.

15 В этом описании, если не оговорено особо, термин "гетероарил" может быть моноциклической гетероароматической группой или бициклической гетероароматической группой с конденсированными кольцами. Примеры такого гетероарила включают в себя пиридил, пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил, тиазолил, пиразолил, бензофурил, индолил, изоиндолил, бензимидазолил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, тетразолил и  
20 триазолил, но не ограничиваются ими.

25 В этом описании, если не оговорено особо, термин "алкенил" включает в себя алкенильные группы как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью, однако ссылки на индивидуальные алкенильные группы, такие как 2-бутенильная, являются характерными только для неразветвленной цепи. Термин "C<sub>2-6</sub>-алкенил" означает алкенил, имеющий от 2 до 6 атомов углерода и одну или две  
30 двойные связи и может представлять собой винил, аллил, пропенил, изопропенил, бутенил, изобутенил, кротил, пентенил, изопентенил или гексенил, но не ограничивается ими.

35 В этом описании, если не оговорено особо, термин "алкинил" включает в себя алкинильные группы как с неразветвленной, так и с разветвленной цепью, однако ссылки на индивидуальные алкинильные группы, такие как 2-бутинильная, являются характерными только для неразветвленной цепи. Термин "C<sub>2-6</sub>-алкинил" означает алкинил, имеющий от 2 до 6 атомов углерода и одну или две  
40 тройные связи и может представлять собой этинил, пропаргил, бутинил, изобутинил, пентинил, изопентинил или гексинил, но не ограничивается ими.

50

В этом описании, если не оговорено особо, термин "5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, из которых один атом, по меньшей мере, выбран из азота" включает в себя изоксазол, изотиазол, оксазол, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пирролин, тиазол, имидазол, но не ограничивается ими.

В этом описании, если не оговорено особо, термин "5- или 6-членная гетероциклическая группа, содержащая один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S" или "5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа, содержащая один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть насыщенной или ненасыщенной" или "4-, 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа, содержащая один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N, O и S" может представлять собой азепан, азитидин, имидазолидин, имидазолин, морфолин, пиперазин, пиперидин, пиперидон, пиразолидин, пиразолин, пирролидин, пирролин, тетрагидропиранин, тиоморфолин, фурил, изоксазол, изотиазол, оксазол, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пирролин, тиазол, тиенил, имидазол, но не ограничивается ими.

В этом описании, если не оговорено особо, термин "5- или 6-членное насыщенное или ненасыщенное кольцо, содержащее атомы, независимо выбранные из C, N, O и S" включает в себя как ароматические, гетероароматические кольца, так и гетероциклические кольца, которые являются насыщенными или ненасыщенными. Примерами таких гетероциклических колец могут быть фурил, изоксазол, изотиазол, оксазол, пиразин, пиразол, пиридазин, пиридин, пиримидин, пирролин, тиазол, тиенил, имидазол, имидазолидин, имидазолин, морфолин, пиперазин, пиперидин, пиперидон, пиразолидин, пиразолин, пирролидин, пирролин, тетрагидропиранин, тиоморфолин, фенил, циклогексил или циклопентил, но не ограничиваются ими.

В этом описании, если не оговорено особо, термин "6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два атома азота" включает в

себя пиразинил, пиридазинил, пиридил или пиримидил, но не ограничивается ими.

5 В этом описании, если не оговорено особо, термин "5-членная гетероциклическая группа, содержащая один или два гетероатома, независимо  
выбранные из N, O и S" включает в себя пиразолил, пирролил, тиазолил, оксазолил, тиенил, фурил, имидазолил, изотиазолил или изоксазолил, но не  
10 ограничивается ими.

Если подстрочный индекс представляет собой 0 (ноль), то это указывает на то, что группа, к которой он относится, отсутствует, т.е. существует прямая связь  
15 между группами.

В этом описании, если не оговорено особо, термином "галоген" может быть фтор, хлор, бром или йод.

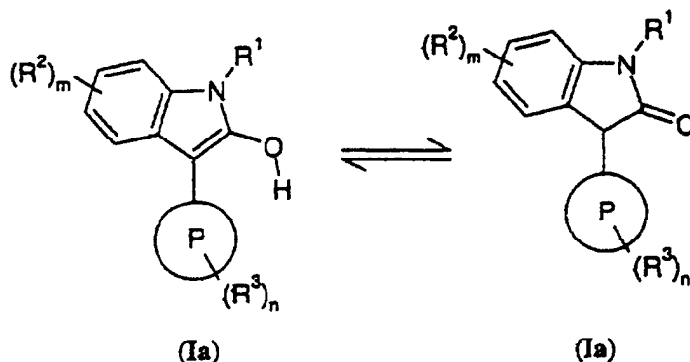
20 Настоящее изобретение относится к применению соединений формулы Ia и Ib, таких как определено выше, а также к их солям. Солями для применения в фармацевтических композициях будут фармацевтически приемлемые соли, а другие соли могут быть полезными при получении соединений формулы Ia и Ib.

25 Для получения нетоксичных фармацевтически приемлемых солей соединений по этому изобретению можно использовать как органические, так и неорганические кислоты. Фармацевтически приемлемые соли включают в себя гидрохлорид и фумарат, но не ограничиваются ими. Эти соли легко получить  
30 способами, известными в области техники.

Некоторые соединения формулы Ia и Ib могут иметь хиральные центры и/или центры геометрической изомерии (E- и Z-изомеры), и следует понимать, что  
35 изобретение охватывает все такие оптические изомеры, диастереоизомеры и геометрические изомеры.

В рамках настоящего изобретения следует понимать, что соединение  
40 формулы Ia или его соль могут проявлять явление таутомерии, как показано на рис. 1. Следует понимать, что изобретение охватывает любую таутомерную форму соединений формулы Ia и не ограничивается только какой-либо одной таутомерной формой в рамках формулы, изображенной на рисунке:  
45

5



10

где P, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, m и n являются такими, как определено выше.

15

Целью настоящего изобретения является предложить соединения формулы **Ia** или **Ib** для терапевтического применения, особенно соединения, которые являются полезными для профилактики и/или лечения состояний, связанных с гликоген-синтазой-киназой-3 (GSK3) у млекопитающих, в том числе человека. В частности, соединения формулы **Ia** или **Ib**, проявляющих селективную аффинность к GSK3.

20

#### ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ

25

В одном из аспектов настоящего изобретения предложена фармацевтическая композиция, включающая в себя соединение формулы **Ia** или **Ib** в форме свободного основания или его терапевтически приемлемой соли для применения при предупреждении и/или лечении состояний, связанных с гликоген-синтазой-киназой-3.

30

35

Композиция может быть в форме, подходящей для перорального введения, например, в виде таблетки, для парентеральной инъекции в виде стерильного раствора или суспензии. В общем, упомянутые выше композиции могут быть получены традиционным способом с использованием фармацевтических носителей или разбавителей. Подходящие суточные дозы соединений формулы **Ia** или **Ib** при лечении млекопитающего, в том числе человека, составляют приблизительно от 0,01 до 250 мг/кг массы тела при пероральном введении и приблизительно от 0,001 до 250 мг/кг массы тела при парентеральном введении. Типичная суточная доза активных ингредиентов изменяется в широких пределах и будет зависеть от разных важных факторов, таких как путь введения, возраст, вес и пол пациента, и может определяться врачом.

45

50

Соединение формулы **Ia** или **Ib** или его фармацевтически приемлемую соль можно применять сами по себе, но обычно их вводят в форме фармацевтической композиции, в которой соединение формулы **Ia** или **Ib**/соль (активный ингредиент) находится вместе с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем. В зависимости от пути введения фармацевтическая композиция может содержать от 0,05 до 99% масс. (весовой %), например, от 0,10 до 50% (масс.) активного ингредиента, причем все весовые проценты указаны исходя из общей композиции.

Разбавитель или носитель включает в себя воду, водный полиэтиленгликоль, карбонат магния, стеарат магния, тальк, сахар (такой как лактоза), пектин, декстрин, крахмал, трагакант, микрокристаллическую целлюлозу, метилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу или какао масло.

Композиция по изобретению может быть в форме таблетки или в форме для инъекции. Таблетка дополнительно может содержать разрыхлитель и/или может иметь покрытие (например, покрыта энтеросолюбильной оболочкой, или покрыта пленкообразователем, таким как гидроксипропилметилцеллюлоза).

Далее в изобретении предложен способ получения фармацевтической композиции по изобретению, при котором соединение формулы **I** или его фармацевтически приемлемую соль, такие как определено выше, смешивают с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Примером фармацевтической композиции по изобретению является раствор для инъекций, содержащий соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль, такие как определено выше, и стерильную воду и, если необходимо, либо гидроксид натрия, либо соляную кислоту для доведения значения рН конечной композиции до приблизительно 5 и, возможно, поверхностно-активное вещество, способствующее растворению.

Жидкий раствор включает в себя соединение формулы **Ia** или **Ib** или его соль, растворенные в воде.

| Раствор             | мг/мл            |
|---------------------|------------------|
| Активное соединение | 5,0% (масс./об.) |
| Чистая вода         | до 100%          |

## МЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Неожиданно было обнаружено, что описанные в настоящем изобретении соединения в форме свободного основания или фармацевтически приемлемой соли хорошо подходят для ингибирования гликоген-синтазы-киназы-3 (GSK3). Соответственно предполагается, что соединения по настоящему изобретению, являются полезными при предупреждении и/или лечении состояний, связанных с активностью гликоген-синтазы-киназы-3, т.е. соединения можно применять для получения ингибиторного эффекта GSK3 у млекопитающих, в том числе у человека, нуждающимся в таком предупреждении и/или лечении.

GSK3 высоко экспрессируется в центральной и периферической нервной системе и в других тканях. Таким образом, предполагается, что соединения по изобретению хорошо подходят для предупреждения и/или лечения состояний, связанных с гликоген-синтазой-киназой-3 в центральной и периферической нервной системе. В частности, ожидается, что соединения по изобретению являются подходящими для предупреждения и/или лечения состояний, связанных особенно с деменцией, болезнью Альцгеймера, болезнью Паркинсона, лобно-височной деменцией Паркинсоновского типа, комплексом острова Гуам амиотрофического бокового склероза и деменции при болезни Паркинсона (Parkinson dementia complex of Guam), СПИД-деменцией, болезнями, связанными с патологиями нейрофибриллярных узлов и деменцией боксеров.

Другие состояния выбраны из группы, состоящей из бокового амиотрофического склероза, кортикобазальной дегенерации, синдрома Дауна, болезни Хантингтона, постэнцефалитического паркинсонизма, прогрессирующего супрануклеарного паралича, болезни Пика, болезни Ниманна-Пика, удара, травмы головы и других хронических нейродегенеративных заболеваний, биполярной болезни, аффективных расстройств, депрессии, шизофрении, когнитивных расстройств, выпадения волос и контрацептивной терапии.

Дополнительные состояния выбраны из группы, состоящей из преддементных состояний, мягкого ухудшения когнитивных функций, возрастного ослабления памяти, возрастного когнитивного ухудшения, ухудшения когнитивных функций без деменции (cognitive impairment no dementia), мягкого когнитивного ухудшения, мягкого нейрокогнитивного ухудшения, старческой забывчивости, ухудшения памяти и когнитивного ухудшения, сосудистой

деменции, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и андрогенной алопеции.

5 Одно из воплощений по изобретению относится к предупреждению и/или лечению деменции и болезни Альцгеймера.

10 Доза, требуемая для терапевтического или превентивного лечения конкретной болезни, обязательно будет изменяться в зависимости от организма пациента, пути введения и тяжести заболевания, которое следует лечить.

15 Настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы Ia и Ib, как оно определено выше, в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения состояний, связанных с гликоген-синтазой-киназой-3.

20 В контексте настоящего описания термин "терапия" также включает в себя "предупреждение", если не существует специальных противоположных указаний. Термин "терапевтический" и "терапевтически" следует толковать соответствующим образом.

25 В изобретении также предлагается способ лечения и/или предупреждения лечения состояний, связанных с гликоген-синтазой-киназой-3, при котором млекопитающему, в том числе человеку, нуждающемуся в таком лечении и/или предупреждении, вводят терапевтически эффективное количество соединения формулы Ia или Ib, как оно определено выше.

### 30 НЕМЕДИЦИНСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

35 Кроме применения в терапии, соединения формулы Ia или Ib в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли также являются полезными в качестве фармакологических средств при разработке и стандартизации *in vitro* и *in vivo* тестовых систем для оценки активности, связанной с действием ингибиторов GSK3 на лабораторных животных, таких как кошки, собаки, кролики, обезьяны, крысы и мыши, как части поиска новых терапевтических агентов.

### 40 СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ

45 Настоящее изобретение также относится к способам получения соединения формулы Ia или Ib. На всем протяжении описания таких способов следует понимать, что подходящие защитные группы, где это целесообразно, будут добавлены к разным реагентам и промежуточным соединениям и

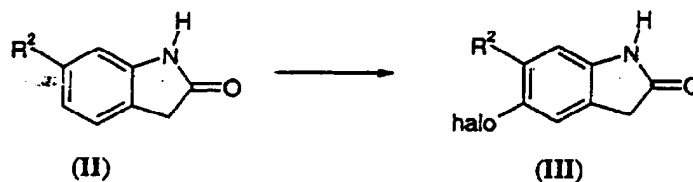
50

впоследствии удалены из них способом, который будет хорошо понятен специалистам в области органического синтеза. Стандартные методики применения таких защитных групп, а также примеры подходящих защитных групп описаны в литературе, например, "Protective Groups in Organic Synthesis", T.W. Greene, P.G.M Wutz, Wiley-Interscience, New York, 1999.

#### Получение промежуточных соединений

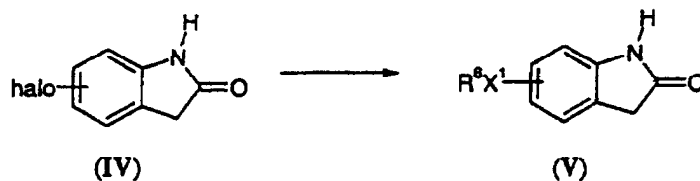
Способ, где halo представляет собой галоген,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $X^1$ ,  $n$  и  $m$ , если не указано особо, являются такими, как определено выше, включает в себя:

1) галогенирование соединения формулы II,



где  $R^2$  представляет собой галоген, с получением соединения формулы III, где halo представляет собой галоген, например, бром, хлор или йод, можно выполнять путем ароматического электрофильного замещения с использованием подходящего галогенирующего агента, такого как  $Br_2$ ,  $Cl_2$ ,  $I_2$ ,  $ICl$ ,  $SO_2Cl_2$ , или другого подходящего галогенирующего агента, такого как *N*-бромсукцинимид, в соответствующем растворителе, таком как ацетонитрил, уксусная кислота,  $HCl$ /этанол или вода, с подходящим основанием или без него, например, ацетатом щелочного металла, таким как ацетат натрия, при температуре реакции между  $-20^\circ C$  и комнатной температурой.

2) Превращение соединения формулы IV, где halo представляет собой галоген, например, бром или йод, с получением соединения формулы V, где  $X^1$  представляет собой прямую связь, и  $R^6$  является таким, как определено выше,

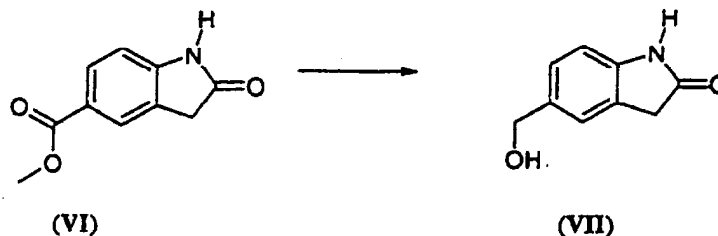


которое можно осуществлять путем взаимодействия с подходящим оловосодержащим реагентом, таким как реагент триалкилолово- $R^6$ , например, трибутилолово- $R^6$ , в присутствии подходящего катализатора, такого как хлорид бис(трифенилфосфин)палладия (II), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0) или



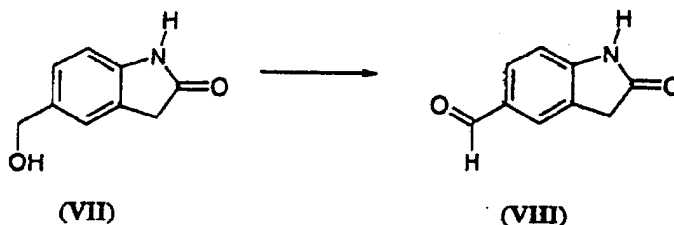
ацетат бис(трифенилфосфин)палладия (II), в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, ацетонитрил, толуол или *N,N*-диметилформамид, и при температуре в пределах между 25°C и температурой образования флегмы. Присутствие хлорида тетраэтиламмония может способствовать протеканию реакции.

3) Восстановление соединения формулы VI с получением соединения формулы VII,



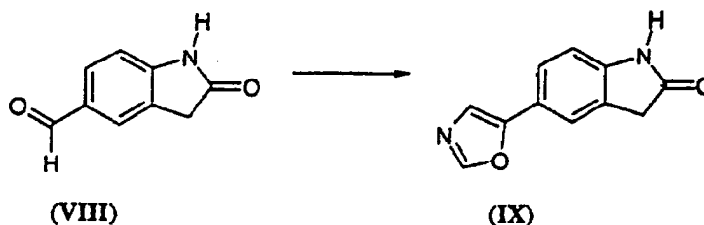
которое можно проводить в подходящем растворителе, таком как толуол, тетрагидрофуран, диэтиловый эфир или смесь тетрагидрофурана и спирта, такого как метанол или этанол, в присутствии подходящего восстановителя, такого как борогидрид лития или борогидрид натрия, и при температуре реакции между 0°C и температурой образования флегмы.

4) Окисление соединения формулы VII с получением соединения формулы VIII,



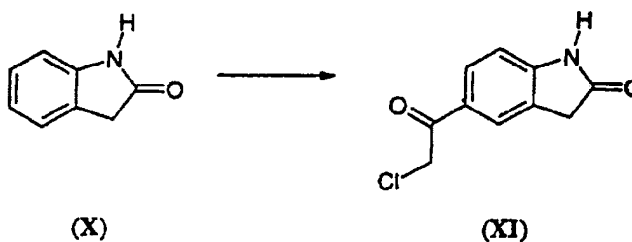
которое можно проводить в подходящем растворителе, таком как хлороформ, тетрагидрофуран или пиридин, в присутствии подходящего окислителя, такого как оксид хрома (VI) или оксид марганца (IV), и при температуре реакции между 0°C и +100°C.

5) Превращение соединения формулы VIII с получением соединения формулы IX,



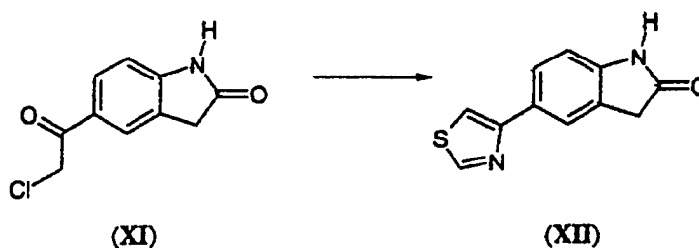
которое можно осуществлять в подходящем растворителе, таком как спирт, например, метанол, в присутствии подходящего реагента, такого как тозилметилизоцианид, и подходящего основания, такого как карбонат калия или карбонат натрия, и при температуре реакции между 0°C и температурой образования флегмы.

6) Превращение соединения формулы X с получением соединения формулы XI,



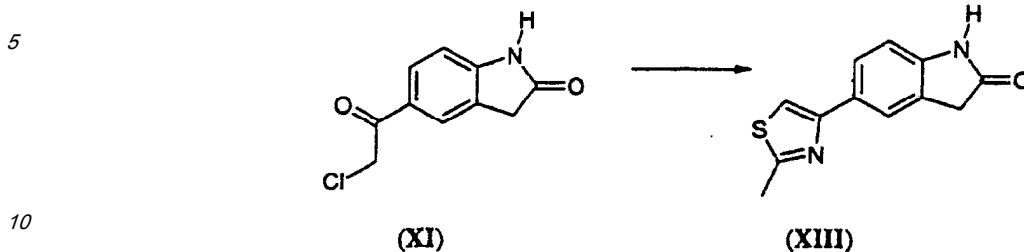
которое можно осуществлять в подходящем растворителе, таком как сероуглерод, в присутствии подходящих реагентов, таких как хлорид алюминия (III) и хлорацетилхлорид, и при температуре реакции между 0°C и температурой образования флегмы.

7) Превращение соединения формулы XI с получением соединения формулы XII,



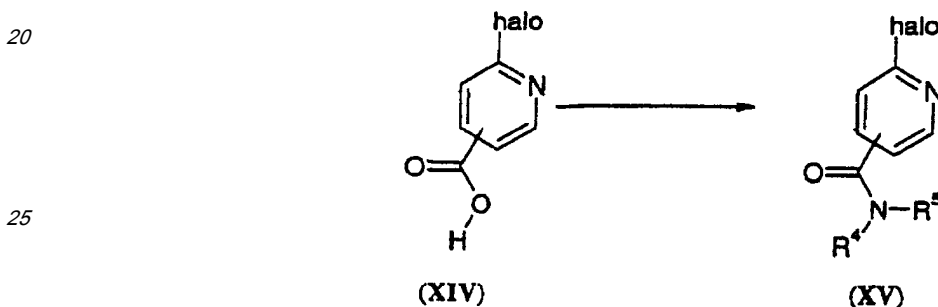
которое можно осуществлять в подходящем растворителе, таком как толуол, диоксан или тетрагидрофуран, в присутствии подходящего реагента, такого как тиоформамид, и подходящего основания, такого как триалкиламин, например, триэтиламин, или карбонат калия, и при температуре реакции между +25°C и температурой образования флегмы.

8) Превращение соединения формулы XI с получением соединения формулы XIII,



15 которое можно осуществлять в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота, в присутствии подходящего реагента, такого как тиацетамид, и при температуре реакции между +25°C и температурой образования флегмы.

9) Превращение соединения формулы XIV, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, в соединение формулы XV,



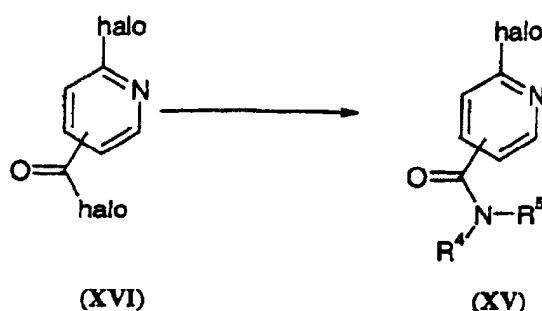
30 которое можно осуществлять путем активации функциональной кислотной группы в соединении формулы XIV при помощи

35 а) галогенирующего реагента, такого как тионилхлорид или оксалилхлорид, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ или толуол, или с использованием реагента без растворителя, и реакция может протекать при температуре между 0°C и +80°C, и последующего взаимодействия с соответствующим амином R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, толуол или ацетонитрил, с подходящим основанием или без него, таким как карбонат или гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия, или алкиламиноное основание, 40 такое как триэтиламин, и реакция может протекать при температуре между -20°C и +80°C, или

50 б) подходящего связывающего реагента, такого как 1,3-диизопропилкарбодиимид, гидрохлорид 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-

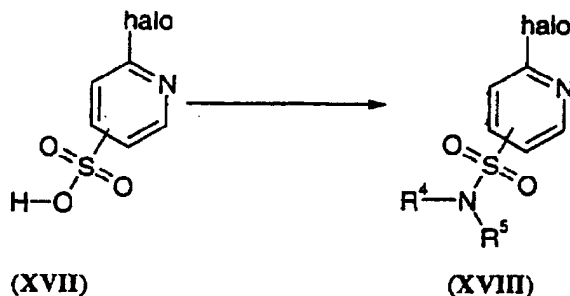
этилкарбодиимида, 1,3-дициклогексилкарбодиимид, тетрафторборат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония, гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония, 1,1'-карбонилдиимидазол или гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония, где протеканию реакции может способствовать добавление гидрата 1-гидроксибензотриазола, и в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, N,N-диметилформамид или тетрагидрофуран, и реакция может протекать при температуре между +20°C и +130°C, и последующего добавления соответствующего амина R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH и при температуре реакции между +20°C и +130°C.

10) Превращение соединения формулы XVI, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, в соединение формулы XV,



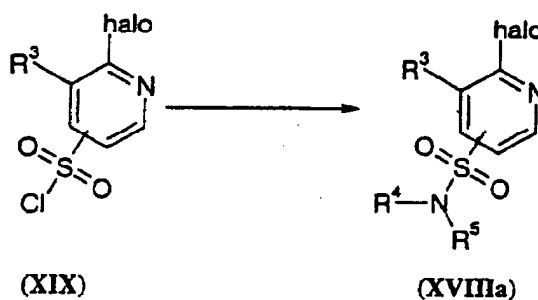
которое можно осуществлять путем взаимодействия с соответствующим амином R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, толуол или ацетонитрил, с подходящим основанием или без него, таким как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия, или алкиламиноное основание, такое как триэтиламин, реакция может протекать при температуре между -20°C и +80°C.

11) Превращение соединения формулы XVII, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, в соединение формулы XVIII,



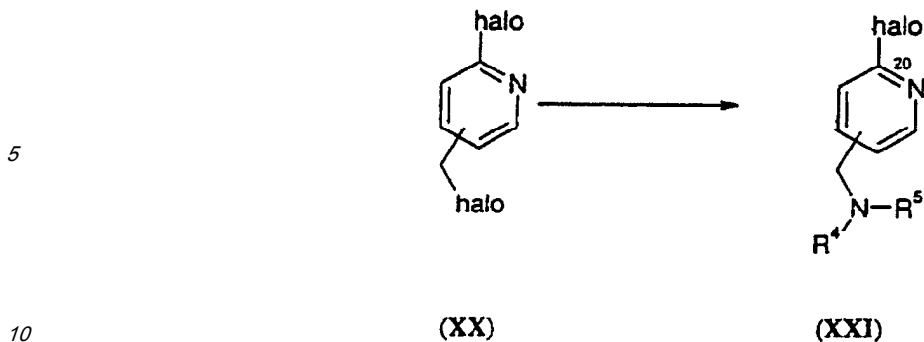
которое можно осуществлять путем активации функциональной сульфогруппы в соединении формулы XVII при помощи подходящего галогенирующего реагента, такого как тионилхлорид или оксихлорид фосфора, в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, ацетонитрил или толуол, (для облегчения протекания реакции в качестве соразтворителя может быть добавлен сульфонат; каталитическое количество *N,N*-диметилацетамида может увеличивать скорость реакции, и реакция может протекать при температуре между 0°C и +120°C), и последующего взаимодействия с соответствующим замещенным амином R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, толуол или ацетонитрил, с подходящим основанием (или без него), таким как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия, или алкиламиноное основание, такое как триэтиламин, и реакция может протекать при температуре между -20°C и +80°C.

12) Превращение соединения формулы XIX, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, и R<sup>3</sup> представляет собой водород или галоген, например, фтор, хлор или бром, в соединение формулы XVIIIa,



которое можно осуществлять путем взаимодействия с соответствующим амином R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, толуол или ацетонитрил, с подходящим основанием или без него, таким как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия, или алкиламиноное основание, такое как триэтиламин, и реакция может протекать при температуре между -20°C и +80°C.

13) Превращение соединения формулы XX, где halo представляет собой галоген, в соединение формулы XXI,

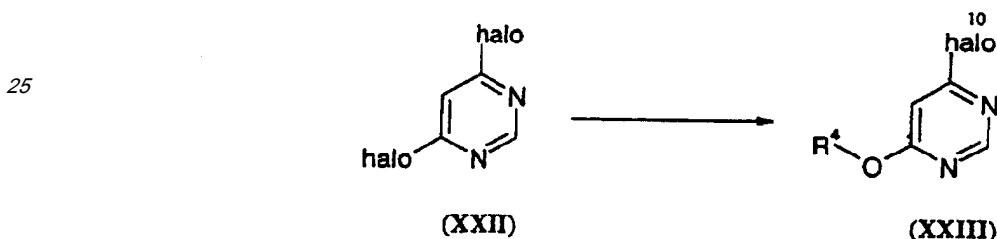


15

которое можно осуществлять путем взаимодействия с соответствующим амином  $R^4R^5NH$  в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, ацетонитрил или *N,N*-диметилформаид, с подходящим основанием или без него, таким как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия, или алкиламиноное основание, такое как триэтиламин, и реакция может протекать при температуре между  $0^\circ C$  и  $+120^\circ C$ .

20

14) превращение соединения формулы XXII, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, в соединение формулы XXIII,



35

которое можно осуществлять путем взаимодействия с соответствующим реагентом  $R^4OH$  в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил, метиленхлорид, хлороформ, толуол или *N,N*-диметилформаид, в присутствии подходящего основания, такого как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия, гидроксид калия или гидрид натрия, или алкиламиноное основание, такое как триэтиламин, и реакция может протекать при температуре между  $0^\circ C$  и  $+80^\circ C$ .

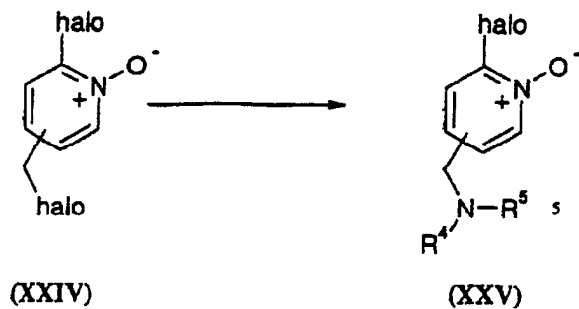
40

15) Превращение соединения формулы XXIV, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор, бром, в соединение формулы XXV,

45

50

5



10

которое можно осуществлять путем взаимодействия соединения формулы **XXIV** с соответствующим амином  $R^4R^5NH$  в подходящем растворителе, таком как метилхлорид, хлороформ, ацетонитрил или *N,N*-диметилформаид, с подходящим основанием или без него, таким как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия, или алкиламиноное основание, такое как триэтиламин, или крупнопористая полистирольная анионообменная смола, такая как MP-карбонат, или поперечно-сшитый сополимер полистирол-дивинилбензол, такой как PS-диизопропилэтиламин, и реакция может протекать при температуре между  $0^\circ\text{C}$  и  $+120^\circ\text{C}$ .

15

20

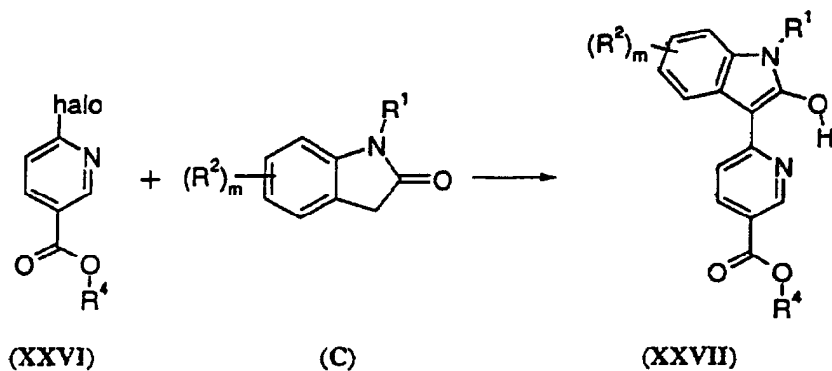
25

16) Взаимодействие соединения формулы **XXVI**, где  $R^4$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил, и halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, с соединением формулы **C** (где  $R^2$  и  $m$  являются такими, как определено выше, например, с соединениями формулы III, V, IX, XII или XIII) с образованием соединения формулы **XXVII**,

30

35

40



45

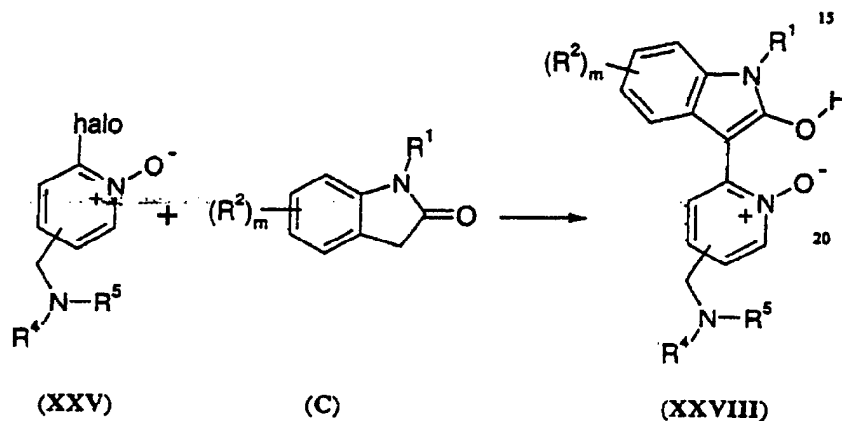
которое можно осуществлять в соответствующем растворителе, таком как эфир, например, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматический углеводородный растворитель, такой как толуол, или биполярный апротонный растворитель, такой как *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетаид, *N*-

50

метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид, и реакция может протекать при температуре между +10°C и +150°C.

Реакцию преимущественно проводят в присутствии основания. Подходящим основанием может быть органический амин, такой как пиридин, 2,6-лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, морфолин, *N*-метилморфолин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, тетраметилгуанидин, или карбонат или гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия. Альтернативно, таким основанием может быть гидрид щелочного металла, такой как гидрид натрия, или амид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как амид натрия, бис(триметилсилил)амид натрия, амид калия или бис(триметилсилил)амид калия.

17) Взаимодействие соединения формулы XXV, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, с соединением формулы С (где R<sup>2</sup> и m являются такими, как определено выше, например, с соединениями формулы III, V, IX, XII или XIII) с образованием соединения формулы XXVIII,



которое можно осуществлять в соответствующем растворителе, таком как эфир, например, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматический углеводородный растворитель, такой как толуол, или биполярный апротонный растворитель, такой как *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид, и реакция может протекать при температуре между +10°C и +150°C.

Реакцию преимущественно проводят в присутствии основания. Подходящим основанием может быть органическое аминное основание, такое как пиридин, 2,6-лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин,



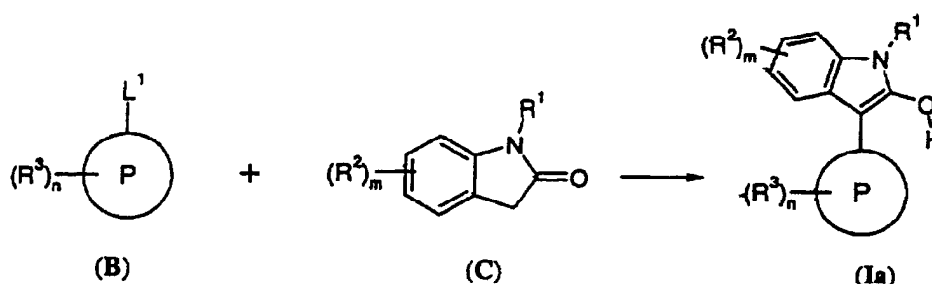
морфолин, *N*-метилморфолин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, тетраметилгуанидин, или карбонат или гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия. Альтернативно, таким основанием может быть гидрид щелочного металла, такой как гидрид натрия, или амид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как амид натрия, бис(триметилсилил)амид натрия, амид калия или бис(триметилсилил)амид калия.

#### Способы получения конечных продуктов

Другой целью изобретения являются способы **a**, **b**, **c**, **d** и **e** получения соединений общей формулы **Ia** и **Ib**, где halo представляет собой галоген, P, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, m и n, если не оговорено особо, являются такими, как определено выше, и их солей.

Эти способы включают в себя:

**a)** взаимодействие соединения формулы **B** (**XV**, **XVIII**, **XVIIIa**, **XXI**, **XXIII**), где L<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу, такую как галоген, например, фтор, хлор или бром, с соединением формулы **C** (например, с соединениями формулы **III**, **V**, **IX**, **XII**, **XIII**); где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и m являются такими, как определено выше, с образованием соединения формулы **Ia**;



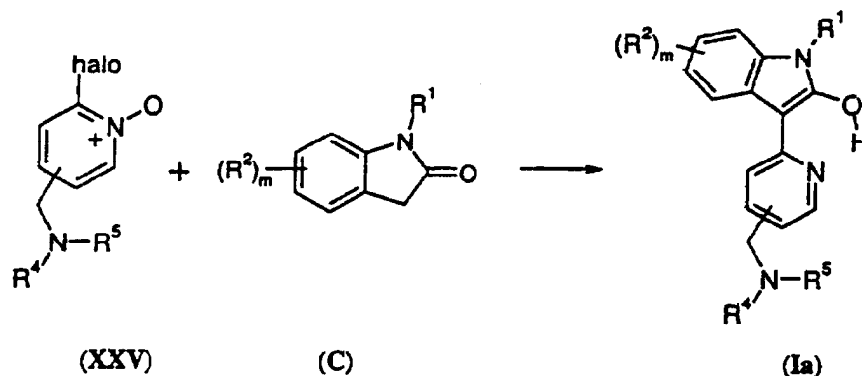
Реакцию по способу **a** можно проводить в соответствующем растворителе, таком как эфир, например, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматический углеводородный растворитель, такой как толуол, или биполярный апротонный растворитель, такой как *N,N*-диметилформаид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид, и реакция может протекать при температуре между +10°C и +150°C.

Реакцию преимущественно проводят в присутствии основания. Подходящим основанием может быть органическое аминное основание, такое как пиридин, 2,6-лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин,

морфолин, *N*-метилморфолин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, тетраметилгуанидин, или карбонат или гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия. Альтернативно, таким основанием может быть гидрид щелочного металла, такой как гидрид натрия, или амид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как амид натрия, бис(триметилсилил)амид натрия, амид калия или бис(триметилсилил)амид калия.

Если требуется получить кислую соль, то свободное основание можно обрабатывать кислотой, такой как галогеноводород, такой как хлороводород, или карбоновая кислота, такая как фумаровая кислота, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, метанол, этанол, хлороформ или метиленхлорид или их смеси, реакция может протекать между  $-30^{\circ}\text{C}$  и  $+50^{\circ}\text{C}$ .

б) Взаимодействие соединения формулы XXV, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, с соединением формулы С (например, с соединениями формулы III, V, IX, XII, XIII); где  $R^1$ ,  $R^2$  и  $m$  являются такими, как определено выше; с образованием соединения формулы Ia;



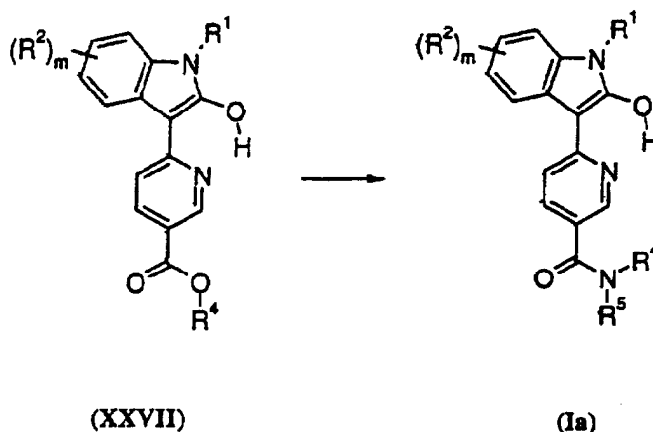
Реакцию по способу б можно проводить в соответствующем растворителе, таком как эфир, например, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, ароматический углеводородный растворитель, такой как толуол, или биполярный апротонный растворитель, такой как *N,N*-диметилформамид, *N,N*-диметилацетамид, *N*-метилпирролидин-2-он или диметилсульфоксид, реакция может протекать при температуре между  $+10^{\circ}\text{C}$  и  $+150^{\circ}\text{C}$ .

Реакцию преимущественно проводят в присутствии основания. Таким основанием может быть органическое аминное основание, такое как пиридин, 2,6-лутидин, коллидин, 4-диметиламинопиридин, триэтиламин, морфолин, *N*-метилморфолин, диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен, тетраметилгуанидин, или

карбонат или гидроксид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия. Альтернативно, таким основанием может быть гидрид щелочного металла, такой как гидрид натрия, или амид щелочного или щелочно-земельного металла, такой как амид натрия, бис(триметилсилил)амид натрия, амид калия или бис(триметилсилил)амид калия. *N*-оксид может быть удален путем использования подходящего реагента, такого как хлорид фосфора (III), в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, толуол или этилацетат, и реакция может протекать при температуре между 0°C и +100°C.

Если требуется получить кислую соль, то свободное основание можно обрабатывать кислотой, такой как галогеноводород, такой как хлороводород, или карбоновая кислота, такая как фумаровая кислота, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, метанол, этанол, хлороформ или метиленхлорид или их смеси, реакция может протекать между -30°C и +50°C.

в) Взаимодействие соединения формулы XXVII, где R<sup>4</sup> представляет собой C<sub>1-6</sub>алкил, с соответствующим амином HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, с образованием соединения формулы Ia;



Реакцию по способу в можно проводить:

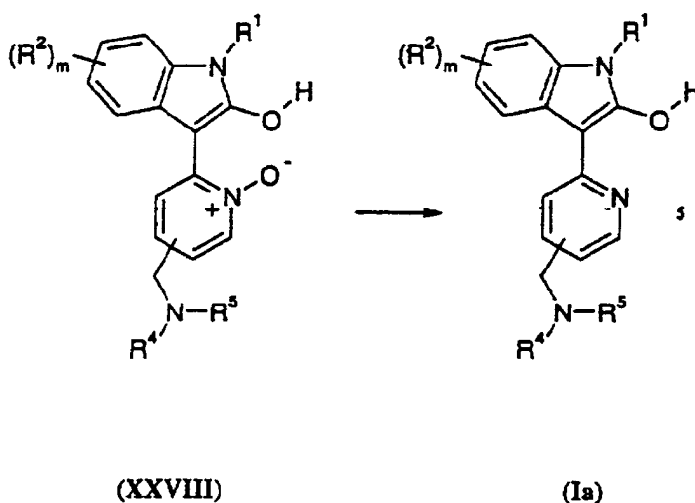
1) путем взаимодействия соединения формулы XXVII с соответствующим амином R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH в подходящем растворителе, таком как бензол, метиленхлорид, хлороформ, толуол или ацетонитрил, в присутствии подходящего реагента, такого как триметилалюминий, и при температуре реакции между 0°C и температурой образования флегмы, или

2) путем взаимодействия соединения формулы XXVII с соответствующим амином R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH: без растворителя или в подходящем растворителе, таком как

метиленхлорид, хлороформ, толуол или ацетонитрил, с подходящим основанием или без него, таким как карбонат или гидроксид щелочного, щелочно-земельного металла, такой как карбонат натрия, карбонат калия, карбонат кальция, гидроксид натрия или гидроксид калия, или алкиламиновое основание, такое как триэтиламин, реакция может протекать при температуре между  $-20^{\circ}\text{C}$  и  $+150^{\circ}\text{C}$ .

Если требуется получить кислую соль, то свободное основание можно обрабатывать кислотой, такой как галогеноводород, такой как хлороводород, или карбоновая кислота, такая как фумаровая кислота, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, метанол, этанол, хлороформ или метиленхлорид или их смеси, реакция может протекать между  $-30^{\circ}\text{C}$  и  $+50^{\circ}\text{C}$ .

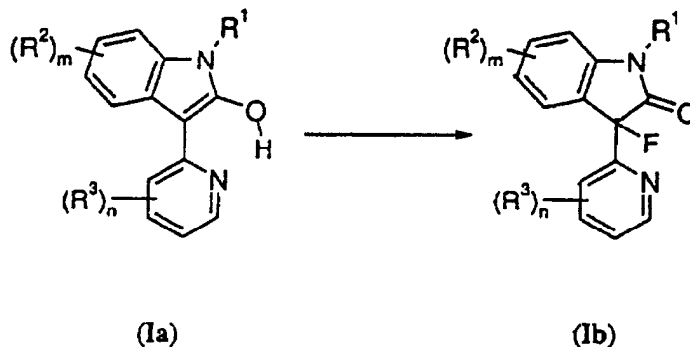
г) Восстановление *N*-оксида в соединении формулы **XXVIII** с образованием соединения формулы **Ia**;



*N*-оксид можно восстанавливать с использованием подходящего реагента, такого как хлорид фосфора (III), в подходящем растворителе, таком как метиленхлорид, хлороформ, толуол или этилацетат, и реакция может протекать при температуре между  $0^{\circ}\text{C}$  и  $+100^{\circ}\text{C}$ .

Если требуется получить кислую соль, то свободное основание можно обрабатывать кислотой, такой как галогеноводород, такой как хлороводород, или карбоновая кислота, такая как фумаровая кислота, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, метанол, этанол, хлороформ или метиленхлорид или их смеси, реакция может протекать между  $-30^{\circ}\text{C}$  и  $+50^{\circ}\text{C}$ .

д) Фторирование соединения формулы **Ia** с образованием соединения формулы **Ib**;



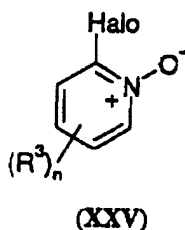
15 Реакцию по способу д можно проводить в соответствующем растворителе, таком как эфир, например, тетрагидрофуран или 1,4-диоксан, или их смеси, в присутствии подходящего фторирующего реагента, такого как трифлат 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния, и подходящего основания, такого как н-бутиллитий или бис(триметилсилил)амид натрия, и при температуре реакции между  $-40^{\circ}\text{C}$  и  $+80^{\circ}\text{C}$ .

20 Если требуется получить кислую соль, то свободное основание можно обрабатывать кислотой, такой как галогеноводород, такой как хлороводород, или карбоновая кислота, такая как фумаровая кислота, в подходящем растворителе, таком как тетрагидрофуран, диэтиловый эфир, метанол, этанол, хлороформ или метиленхлорид или их смеси, реакция может протекать между  $-30^{\circ}\text{C}$  и  $+50^{\circ}\text{C}$ .

#### ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

30 Далее, настоящее изобретение относится к новым промежуточным соединениям и к применению этих промежуточных соединений при получении соединений формулы Ia и Ib, таких как определено выше.

35 В одном из аспектов изобретения промежуточным соединением является соединение формулы XXV



45 где Halo представляет собой галоген;  $R^3$  выбран из галогена, нитро,  $C_1$ -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси,  $OC_{1-6}$ алкил $NR^4R^5$ ,  $C_{0-6}$ алкилциано,  $C_{0-6}$ алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup>

50

представляет собой прямую связь, O, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> или NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; каждый из R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил; R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup> представляют собой C<sub>0-4</sub>алкил; R<sup>6</sup> представляет собой фенильную или 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть насыщенной или ненасыщенной, или указанные фенильная или 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа могут быть возможно конденсированными с 5- или 6-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом, содержащим атомы, независимо выбранные из C, N, O и S, и данная фенильная или гетероциклическая группа могут быть замещены одним или двумя заместителями, выбранными из W; и R<sup>6</sup> связан с R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup>.

В одном из воплощений этого аспекта предлагаются соединения формулы XXV, где R<sup>3</sup> представляет собой C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; и n представляет собой 1.

В другом аспекте предлагаются соединения, представляющие собой:

1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-4-метилпиперазин;

1-Оксид 2-хлор-5-(морфолин-4-илметил)пиридина;

1-Оксид 2-хлор-5-(пирролидин-1-илметил)пиридина;

1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-метил-1,4-дiazепан;

1-Оксид 2-хлор-5-[(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)метил]пиридина;

1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N,N-диметилпирролидин-3-амин;

1-Оксид 2-хлор-5-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридина;

1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-фенилпиперазин;

1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин;

3-[[[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил](этил)амино]пропаннитрил;

N-(4-Хлорбензил)-N-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-метиламин;

N-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-(2-фурилметил)-N-метиламин;

N-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-метил-N-фениламин;

1-Оксид 5-(азетидин-1-илметил)-2-хлорпиридина;

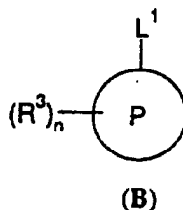
1-Оксид 2-хлор-5-[(3-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридина;

N-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-циклогексил-N-метиламин;

1-Оксид 2-хлор-5-(пиперидин-1-илметил)пиридина;

в форме свободного основания или его соли.

В другом аспекте изобретения промежуточным соединением является соединение формулы **B** (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII),



где P представляет собой 5- или 6-членное гетероароматическое кольцо, содержащее один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, из которых один атом по меньшей мере выбран из азота, и L<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу, такую как галоген, например, фтор, хлор или бром; где R<sup>3</sup> выбран из галогена, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь, O, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> или NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; каждый из R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил; R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup> представляют собой C<sub>0-4</sub>алкил; R<sup>6</sup> представляет собой фенильную или 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть насыщенной или ненасыщенной, или указанные фенильная или 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа могут быть возможно конденсированными с 5- или 6-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом, содержащим атомы, независимо выбранные из C, N, O и S, и данная фенильная или гетероциклическая группа могут быть замещены одним или двумя заместителями, выбранными из W; и R<sup>6</sup> связан с R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup>.

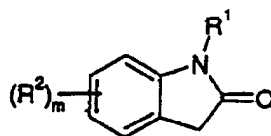
40 В одном из воплощений этого аспекта предложены соединения формулы **B** (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII), где P представляет собой пиридиновое или пиримидиновое кольцо, и L<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу, такую как галоген, например, хлор; где R<sup>3</sup> выбран из C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>; n равно 1.

В другом аспекте предложены соединения, представляющие собой:

50 2-Хлор-N-[2-(диметиламино)этил]изоникотинамид;

1-(2-Хлоризоникотиноил)-4-метилпиперазин;  
 6-Хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-метилникотинамид;  
 4-{2-[(6-Хлорпиримидин-4-ил)окси]этил}морфолин;  
 1-Бензил-4-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]пиперазин;  
 1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-(3-метилбутил)пиперазин;  
 1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-изопропилпиперазин;  
 1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-этилпиперазин;  
 1-[(5-Бром-6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метилпиперазин;  
 6-Хлор-*N*-метил-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамид;  
 6-Хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]пиридин-3-сульфонамид;  
 6-Хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-этилпиридин-3-сульфонамид;  
 6-Хлор-*N*-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-3-сульфонамид;  
 1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метил-1,4-дiazепан;  
 4-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]морфолин;  
 в форме свободного основания или его соли.

В еще одном аспекте изобретения промежуточным соединением является  
 соединение формулы С (III, V, IX, XII, XIII)



где R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> выбран из галогена, нитро, C<sub>1-6</sub>алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь, O, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> или NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; каждый из R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил; R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup> представляют собой C<sub>0-4</sub>алкил; R<sup>6</sup> представляет собой фенильную или 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть насыщенной или ненасыщенной, или указанные фенильная или 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа могут быть возможно конденсированными с 5- или 6-членным насыщенным или



ненасыщенным кольцом, содержащим атомы, независимо выбранные из С, N, O и S, и данные фенильная или гетероциклическая группа могут быть замещены одним или двумя заместителями, выбранными из W; и R<sup>6</sup> связан с R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup>.

В одном из воплощений этого аспекта предложены соединения формулы С (III, V, IX, XII, XIII), где R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> выбран из галогена и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь; R<sup>6</sup> представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; m равно 1 или 2.

В другом аспекте предложены соединения, представляющие собой:

5,6-Дибром-1,3-дигидроиндол-2-он;

5-Пиридин-3-ил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

5-Тиен-2-ил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

5-(2-Фурил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

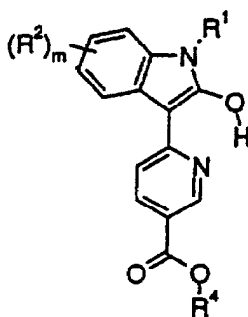
5-(1,3-Оксазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

5-(1,3-Тиазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

5-(2-Метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

в форме свободного основания или его соли.

В еще одном аспекте изобретения промежуточным соединением является соединение формулы XXVII



(XXVII)

где R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> выбран из галогена, нитро, C<sub>1</sub>-алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси, OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь, O, CONR<sup>7</sup>R<sup>8</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub>R<sup>11</sup> или NR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>; каждый из R<sup>7</sup>, R<sup>9</sup> и R<sup>12</sup> независимо представляет собой водород или C<sub>1-3</sub>алкил; R<sup>8</sup>,

$R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{13}$  представляют собой  $C_{0-4}$ алкил;  $R^6$  представляет собой фенильную или 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть насыщенной или ненасыщенной, или указанные фенильная или 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа могут быть возможно конденсированными с 5- или 6-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом, содержащим атомы, независимо выбранные из C, N, O и S, и данные фенильная или гетероциклическая группа могут быть замещены одним или двумя заместителями, выбранными из W; и  $R^6$  связан с  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{13}$ .

В одном из воплощений этого аспекта предложены соединения формулы XVII, где  $R^1$  представляет собой водород;  $R^2$  выбран из нитро и циано; m равно 1.

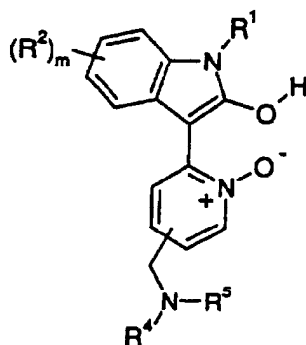
В другом аспекте предложены соединения, представляющие собой:

Этил-6-(2-гидрокси-5-нитро-1H-индол-3-ил)никотинат;

Этил-6-(2-гидрокси-5-циано-1H-индол-3-ил)никотинат;

в форме свободного основания или его соли.

В еще одном аспекте изобретения промежуточным соединением является соединение формулы XXVIII



(XXVIII)

где  $R^1$  представляет собой водород;  $R^2$  выбран из галогена, нитро,  $C_1$ -алкила, фторметила, дифторметила, трифторметила, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси,  $OC_{1-6}$ алкил $NR^4R^5$ ,  $C_{0-6}$ алкилциано,  $C_{0-6}$ алкил $CONR^4R^5$ ,  $C_{0-6}$ алкил $(SO_2)NR^4R^5$ ,  $C_{0-6}$ алкил $NR^4R^5$  и группы  $X^1R^6$ , где  $X^1$  представляет собой прямую связь, O,  $CONR^7R^8$ ,  $SO_2NR^9R^{10}$ ,  $SO_2R^{11}$  или  $NR^{12}R^{13}$ ; каждый из  $R^7$ ,  $R^9$  и  $R^{12}$  независимо представляет собой водород или  $C_{1-3}$ алкил;  $R^8$ ,  $R^{10}$ ,  $R^{11}$  и  $R^{13}$  представляют собой  $C_{0-4}$ алкил;  $R^6$  представляет собой фенильную

или 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть насыщенной или ненасыщенной, или указанные фенильная или 5-, 6- или 7-членная гетероциклическая группа могут быть возможно конденсированными с 5- или 6-членным насыщенным или ненасыщенным кольцом, содержащим атомы, независимо выбранные из C, N, O и S, и данные фенильная или гетероциклическая группа могут быть замещены одним или двумя заместителями, выбранными из W; и R<sup>6</sup> связан с R<sup>8</sup>, R<sup>10</sup>, R<sup>11</sup> и R<sup>13</sup>.

В одном из воплощений этого аспекта предложены соединения формулы XXVIII, где R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> представляет собой группу X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь; R<sup>6</sup> представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; m равно 1.

В еще одном аспекте предлагаются соединения, представляющие собой:

3-[5-(Морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-пиридин-3-ил-1H-индол-2-ол;

3-[5-(Морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-тиен-2-ил-1H-индол-2-ол;

5-(2-Фурил)-3-[5-(морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-1H-индол-2-ол;

в форме свободного основания или соли.

В еще одном аспекте предлагаются соединения, представляющие собой:

5-(Гидроксиметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

2-Оксоиндолин-5-карбальдегид;

5-(Хлорацетил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он;

в форме свободного основания или его соли.

Дополнительный аспект изобретения относится к применению соединений любой из формул XXV; B (XV, XVIII, XVIIIa, XXI, XXIII); C (III, V, IX, XII, XIII); XXVII; XXVIII; в получении соединения формулы Ia или Ib.

#### РАБОЧИЕ ПРИМЕРЫ

Изобретение иллюстрируют следующие неограничивающие Примеры, и, если не оговорено особо, то:

1) значения температур приведены в градусах Цельсия (°C); операции проводят при комнатной температуре, т.е. при температуре в пределах от 18 до 25°C;

2) выходы приведены только с целью иллюстрации и не обязательно являются такими, какие могут быть получены при старательной разработке процесса; если вещества требуется больше, то стадии получения повторяют;

3) если приведены, данные ЯМР анализ даны в форме величин  $\delta$ : в частях на миллион (ppm) относительно растворителя или относительно тетраметилсилана (ТМС) в качестве внутреннего стандарта;

4) химические символы имеют свои обычные значения; применяют единицы измерения и символы согласно системе СИ;

5) соотношения для растворителей приведены как объемные (об./об.); и

6) масс-спектр: если указано, то ионизацию осуществляли следующими методами: химической ионизацией (ХИ), электронным ударом (ЭУ), ионизацией быстрыми атомами (ИБА) или электрораспылением (ЭР) (если не указано особо); приведены значения  $m/z$ ; обычно сообщаются только те ионы, которые указывают на молекулярную массу (parent mass).

### Пример 1

#### 2-Хлор-N-[2-(диметиламино)этил]изоникотинамид

К раствору 2-хлоризоникотиновой кислоты (0,50 г, 3,17 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (20 мл) добавляли 1,1'-карбонилдиимидазол (0,565 г, 3,49 ммоль). Раствор нагревали при 70°C в течение 30 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли *N,N*-диметилэтан-1,2-диамин (0,31 г, 3,49 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Под вакуумом удаляли растворитель, и остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (90:10:1) в качестве элюента, получая 40 мг указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (выход 5,7%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.51 (d,  $J = 5$  Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dd,  $J = 5$ , 1 Гц, 1H), 6.92-7.08 (br s, 1H), 3.58-3.48 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 2H), 2.28 (s, 6H); МС (TSP) (ТР - термораспыление)  $m/z$  228 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 2

#### 1-(2-Хлор-изоникотиноил)-4-метилпиперазин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано в Примере 1 с использованием 2-хлоризоникотиновой кислоты и 1-метилпиперазина. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:10:1) в качестве элюента с образованием указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла. Выход: 68%: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8.51 (d, J = 5 Гц, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 5, 1 Гц, 1H), 3.66-3.58 (m, 2H), 3.28-3.21 (m, 2H), 2.41-2.34 (m, 2H), 2.30-2.24 (m, 2H), 2.20 (s, 3H); МС (ТР) m/z 240 (M<sup>+</sup> +1).

### Пример 3

#### 6-Хлор-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилникотинамид

К раствору N,N',N'-триметилэтилендиамина (1,0 г, 10 ммоль) и триэтиламина (2,0 г, 20 ммоль) в метиленхлориде (25 мл) добавляли 6-хлорникотинилхлорид (1,7 г, 10 ммоль) в метиленхлориде (50 мл) при комнатной температуре. Через 2 часа при комнатной температуре растворитель удаляли под вакуумом, и остаток распределяли между 2М водным раствором NaOH и метиленхлоридом. Объединенные экстракты сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель, получая 2,6 г неочищенного продукта. Остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси ацетонитрила и триэтиламина (90:10) в качестве элюента, получая 2,1 г указанного в заголовке соединения в виде ярко-желтого масла (выход 87%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8.62 (d, J = 2 Гц, 1H), 8.06 (dd, J = 8, 2 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.70 (s, 1H), 3.41 (s, 1H), 3.12 (d, J = 19 Гц, 3H), 2.64 (s, 1H), 2.51 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.13 (s, 3H); МС (ТР) m/z 242 (M<sup>+</sup> +1).

### Пример 4

#### 4-{2-[(6-Хлорпиримидин-4-ил)окси]этил}морфолин

К раствору N-(2-гидроксиэтил)морфолина (1,09 г, 8,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) порциями добавляли гидрид натрия (364 мг, 9,10 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и при 45°C в течение 1,5 часа. Зеленоватый раствор по каплям, за 5 минут, добавляли к раствору 4,6-дихлорпиримидина (3,0 г, 20,1 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл). Под вакуумом удаляли растворитель, и остаток распределяли между водой и этилацетатом. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель.

Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием этилацетата в качестве элюента, получая 1,17 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход 58%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.57 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 4.53 (t,  $J = 6$  Гц, 2H), 3.72 (t,  $J = 5$  Гц, 4H), 2.77 (t,  $J = 6$  Гц, 2H), 2.55 (t,  $J = 4$  Гц, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  170.0, 160.7, 158.1, 108.0, 66.9, 64.6, 57.1, 53.9; МС (ЭР)  $m/z$  244 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 5

#### 1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)метил]-4-метилпиперазин

К суспензии 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (971 мг, 5,99 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли раствор *N*-метилпиперазина (1,20 г, 12,0 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), а затем карбонат калия (0,83 г, 5,99 ммоль). Образовавшийся желтый раствор нагревали с обратным холодильником в течение 40 минут. Смесь оставляли охлаждаться в течение 10 минут и под вакуумом удаляли растворитель. Остаток распределяли между водой, NaCl (нас.) и этилацетатом. Водный слой экстрагировали другой порцией этилацетата. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и под вакуумом удаляли растворитель, получая 1,0 г указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (выход 74%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.31 (d,  $J = 2$  Гц, 1H), 7.66 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 7.29 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.46 (br s, 8H), 2.28 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  150.2, 150.1, 139.5, 132.8, 124.0, 59.2, 55.0, 53.0, 46.0; МС (ЭР)  $m/z$  226 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 6

#### 1-Оксид 2-хлор-5-(морфолин-4-илметил)пиридина

Смесь 1-оксида 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (1,16 г, 6,52 ммоль; Tilley, J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 133), морфолина (1,14 г, 13,0 ммоль) и карбоната калия (0,90 г, 6,52 ммоль) в ацетонитриле (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 часов. Под вакуумом удаляли растворитель, и остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и этанола (9:1) в качестве элюента, получая 1,21 г указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (выход 81%):  $T_{\text{пл}}$  72-74°C;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.34 (s, 1H), 7.39 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.16 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 3.65 (t,  $J = 5$  Гц, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.40 (t,  $J = 4$  Гц, 4H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  140.4 (br), 135.9, 126.6, 126.6, 66.8, 59.2, 53.4; МС (ЭР)  $m/z$  229 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 7****6-Хлор-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамид**

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 3, с использованием 2-пирролидин-1-ил-этиламина и 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (Naegeli, C. et al, *Helv. Chim. Acta.* **1938**, *21*, 1746-1750). Очистка на колонне с силикагелем с использованием смеси этилацетата и триэтиламина (9:1) в качестве элюента, приводила к образованию указанного в заголовке соединения. Выход: 58%: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8.79 (d, J = 2 Гц, 1H), 8.05 (dd, J = 8, 3 Гц, 1H), 7.42 (d, J = 9 Гц, 1H), 3.00 (app. t, J = 6 Гц, 2H), 2.50 (app. t, J = 6 Гц, 2H), 2.33 (m, 4H), 1.67 (m, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц) δ 155.7, 148.8, 137.8, 136.1, 125.0, 54.1, 53.9, 41.6, 23.9; МС (ТР) m/z 290 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 8****1-Оксид 2-хлор-5-(пирролидин-1-илметил)пиридина**

К раствору 1-оксида 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (477 мг, 2,68 ммоль; Tilley, J.W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 133) в ацетонитриле (10 мл) добавляли пирролидин (381 мг, 5,36 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель выпаривали, и остаток растворяли в 2М водном растворе HCl и промывали этилацетатом. Водный слой подщелачивали до pH 8 NaHCO<sub>3</sub> (нас.) и смесь экстрагировали этилацетатом четыре раза. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и растворитель выпаривали с образованием 0,43 г указанного в заголовке соединения в виде красного масла: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8.37 (d, J = 1 Гц, 1H), 7.44 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.23 (dd, J = 8, 2 Гц, 1H), 3.57 (s, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.80 (m, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 100 МГц) δ 140.1, 139.9, 137.2, 126.4, 126.4, 56.4, 54.0, 23.5; МС (ES) m/z 213 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 9****1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-метил-1,4-дiazепан**

К раствору 1-оксида 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (940 мг, 5,28 ммоль; Tilley, J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 133) в ацетонитриле (30 мл) добавляли N-метилгомопиперазин (1,21 г, 10,6 ммоль) и K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (730 мг, 5,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 дней. Под вакуумом удаляли растворитель, и остаток распределяли между рассолом и этилацетатом. Водный слой экстрагировали двумя другими

порциями этилацетата и одной порцией тетрагидрофурана. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали с образованием 0,86 г указанного в заголовке соединения в виде оранжевого масла (выход 64%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8.30 (dd,  $J = 2$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.29 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 3.65 (s, 2H), 2.74-2.69 (m, 4H), 2.62-2.54 (m, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.81-1.75 (m, 2H); МС (ES)  $m/z$  256 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Следующие Примеры, 10-11, получали, как описано для Примера 9:

#### Пример 10

##### 1-Оксид 2-хлор-5-[(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)метил]пиридина

Исходное вещество: 4-(1-пирролидинил)пиперидин. Выход: 93%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.33 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.41 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.21 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.83-2.78 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.15-2.20 (m, 3H), 1.88-1.83 (m, 2H), 1.81-1.75 (m, 4H), 1.61-1.53 (m, 2H); МС (ES)  $m/z$  296 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 11

##### 1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-*N,N*-диметилпирролидин-3-амин

Исходное вещество: 3-(диметиламино)пирролидин. Выход: 67%:  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8.28 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.60 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.27 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 3.66-3.53 (m, 2H), 2.76-2.63 (m, 2H), 2.58-2.50 (m, 1H), 2.43-2.35 (m, 1H), 2.24-2.21 (m, 1H), 2.12 (s, 6H), 1.96-1.89 (m, 1H), 1.74-1.64 (m, 1H); МС (ES)  $m/z$  256 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 12

##### 1-Оксид 2-хлор-5-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридина

К раствору 1-оксида 2-хлор-5-(хлорметил)пиридин-1-оксида (222 мг, 1,25 ммоль; Tilleu, J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 133) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли раствор 4-метилпиперидина (247 мг, 2,49 ммоль) в тетрагидрофуране (1,5 мл), каталитическое количество йодида калия и  $\text{MP}$ -карбоната (2,55 ммоль/г, 1,47 г, 3,74 ммоль). Смесь осторожно перемешивали при комнатной температуре в течение одной недели. Смесь фильтровали (20 мкм полиэтиленовый фильтр) и промывали несколькими порциями метиленхлорида. Фильтрат промывали водным насыщенным раствором  $\text{NaHCO}_3$ , сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали растворитель с образованием неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией с использованием смеси хлороформа и этанола (95:5) в качестве элюента, с образованием 168 мг указанного в заголовке



соединения в виде желтого масла (выход 56%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.37 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.41 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.20 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.80-2.75 (m, 2H), 2.00 (dt,  $J = 12, 2$  Гц, 2H), 1.63-1.58 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 0.95 (d,  $J = 6$  Гц, 3H); МС (ES)  $m/z$  241 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 13

#### 1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-фенилпиперазин

PS-диизопропилэтиламин (3,54 ммоль/г, 0,4 г, 1,40 ммоль) промывали тетрагидрофураном и добавляли 1-оксид 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (100 мг, 0,56 ммоль; Tilley, J. W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, *16*, 133), а затем тетрагидрофуран (1 мл). Добавляли раствор 1-фенилпиперазина (182 мг, 1,12 ммоль) в тетрагидрофуране (1 мл) и каталитическое количество йодида калия, и смесь осторожно перемешивали (100 об/мин) при комнатной температуре в течение одной недели. К смеси добавляли PS-изоцианат (1,76 ммоль/г, 0,80 г, 1,40 ммоль), промытый тетрагидрофураном, а затем дополнительное количество тетрагидрофурана (1 мл). Суспензию осторожно перемешивали (100 об/мин) при комнатной температуре в течение 19 часов. Суспензию фильтровали (20 мкм полиэтиленовый фильтр) и смолы промывали метиленхлоридом, тетрагидрофураном и этанолом. Летучие вещества удаляли *под вакуумом*, и остаток супендировали в смеси тетрагидрофурана и этанола (1:1) (8 мл) с последующим добавлением *N*-этил-*N,N*-диизопропиламина (50 мкл, 0,28 ммоль). Смесь добавляли к PS-тиофенолу (1,35 ммоль/г, 0,21 г, 0,28 ммоль) и МР-карбонату (3,20 ммоль/г, 90 мг, 0,28 ммоль), предварительно набухшим в тетрагидрофуране. Смесь перемешивали (100 об/мин) при комнатной температуре в течение ночи с последующим фильтрованием. Смолы промывали метиленхлоридом, тетрагидрофураном и этанолом, и фильтрат концентрировали *под вакуумом* с образованием 141 мг указанного в заголовке соединения (выход 83%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.42 (s, 1H), 7.45 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.30-7.26 (m, 2H), 7.25-7.21 (m, 1H), 6.95-6.90 (m, 2H), 6.89-6.85 (m, 1H), 3.51 (s, 2H), 3.22-3.18 (m, 4H), 2.65-2.60 (m, 4H); МС (ES)  $m/z$  304 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Следующие Примеры, 14-19, получали, как описано для Примера 13:

### Пример 14

#### 1-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин

Исходное вещество: 1-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин. Выход: 100%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.43 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 8.06 (d,  $J = 2$  Гц, 1H), 7.68 (dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.45 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.19 (dd,  $J = 8$ , 2 Гц, 1H), 7.16 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 3.54 (s, 2H), 3.18 (t,  $J = 5$  Гц, 4H), 2.64 (t,  $J = 5$  Гц, 4H); МС (ES)  $m/z$  296 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 15

##### 3-[[6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил]метил](этил)амино]пропаннитрил

Исходное вещество: 3-(этиламино)пропионитрил. Выход: 82%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.35 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.46 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.32 (dd,  $J = 9$ , 1 Гц, 1H), 3.60 (s, 2H), 2.82 (t,  $J = 7$  Гц, 2H), 2.60 (q,  $J = 7$  Гц, 2H), 2.47 (t,  $J = 7$  Гц, 2H), 1.07 (t,  $J = 7$  Гц, 3H); МС (ES)  $m/z$  240 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 16

##### N-(4-Хлорбензил)-N-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-метиламин

Исходное вещество: пара-хлор-N-метилбензиламин. Выход: 100%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMCO-d}_6$ , 7:1, 400 МГц)  $\delta$  8.39 (s, 1H), 7.46 (dd,  $J = 8$ , 1 Гц, 1H), 7.34-7.26 (m, 4H), 7.24-7.20 (m, 1H), 3.54 (d,  $J = 2$  Гц, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.20 (d,  $J = 2$  Гц, 3H); МС (ES)  $m/z$  297 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 17

##### N-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-(2-фурилметил)-N-метиламин

Исходное вещество: N-метилфурфуриламин. Выход: 71%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.37 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.43 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2$ , 1 Гц, 1H), 7.22 (dd,  $J = 8$ , 2 Гц, 1H), 6.34 (dd,  $J = 3$ , 2 Гц, 1H), 6.22-6.20 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.46 (s, 2H), 2.26 (s, 3H); МС (ES)  $m/z$  253 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 18

##### N-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-метил-N-фениламин

Исходное вещество: N-метиланилин. Выход: 100%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.26 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.42 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.81-6.75 (m, 1H), 6.71-6.67 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.02 (s, 3H); МС (ES)  $m/z$  249 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 19

##### 1-Оксид 5-(азетидин-1-илметил)-2-хлорпиридина

Исходное вещество: азетидин. Выход: 100%: МС (ES)  $m/z$  199 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 20

##### 1-Оксид 2-хлор-5-[(3-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридина

PS-диизопропилэтиламин (3,54 ммоль/г, 0,4 г, 1,40 ммоль) промывали тетрагидрофураном и добавляли 1-оксид 2-хлор-5-(хлорметил)пиридина (100 мг, 0,56 ммоль; Tilley, J.W. et al, *J. Heterocyclic Chem.* **1979**, 16, 133), а затем тетрагидрофуран (1 мл). Добавляли раствор 3-метилпиперидина в тетрагидрофуране (1,5 мл) и каталитическое количество йодида калия, и смесь осторожно перемешивали (80 об/мин) при комнатной температуре в течение 5 дней. К смеси добавляли PS-изоцианат (1,10 ммоль/г, 1,27 г, 1,40 ммоль), промытый тетрагидрофураном, а затем дополнительное количество тетрагидрофурана (2 мл). Суспензию осторожно перемешивали (80 об/мин) при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли *N*-этил-*N,N*-диизопропиламин (50 мкл, 0,28 ммоль) и MP-карбонат (2,55 ммоль/г, 0,66 г, 1,68 ммоль), и содержимое смешивали и осторожно перемешивали в течение 24 часов. Смесь фильтровали (20 мкм полиэтиленовый фильтр) и смолы промывали метиленхлоридом. Летучие вещества удаляли *под вакуумом* с образованием 138 мг указанного в заголовке соединения (выход 99%): MC (ES) *m/z* 241 ( $M^+ + 1$ ).

Следующие Примеры, 21-22, получали, как описано для Примера 20:

#### **Пример 21**

*N*-[(6-Хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-*N*-циклогексил-*N*-метиламин

Исходное вещество: *N*-метилциклогексиламин. Выход: 96%: MC (ES) *m/z* 255 ( $M^+ + 1$ ).

#### **Пример 22**

1-Оксид 2-хлор-5-(пиперидин-1-илметил)пиридина

Исходное вещество: пиперидин: MC (ES) *m/z* 227 ( $M^+ + 1$ ).

#### **Пример 23**

5,6-Дибром-1,3-дигидроиндол-2-он

6-Бромоксиндол (0,168 г, 0,8 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (4 мл) и перемешивали в течение 5 минут при комнатной температуре. Добавляли *N*-бромсукцинимид (0,14 г, 0,8 ммоль) и желтую реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выливали на лед и образовавшийся осадок собирали фильтрованием и сушили под вакуумом с образованием 0,192 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 83%):  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10.61 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 3.52 (s, 2H).

**Пример 24**1-Бензил-4-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]пиперазин

К раствору бензилпиперазина (0,45 мл, 2,59 ммоль) в метиленхлориде (15 мл), охлажденному на ледяной бане, медленно добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (0,50 г, 2,36 ммоль; Naegeli, C. et al, *Helv. Chim. Acta*. **1938**, *21*, 1746-1750), растворенный в метиленхлориде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и образовавшийся белый осадок фильтровали и промывали метиленхлоридом и водой, получая, после сушки, 0,68 г указанного в заголовке соединения (выход 82%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8.70 (d, J = 3 Гц, 1H), 8.14 (dd, J = 8, 3 Гц, 1H), 7.76 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 3H), 4.23 (br s, 2H), 3.79-3.63 (m, 2H), 3.45-3.18 (m, 2H), 3.11-2.96 (m, 2H), 2.96-2.81 (m, 2H); MS (ES) m/z 352 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 25**1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-(3-метилбутил)пиперазин

К раствору 1-(3-метилбутил)пиперазина (0,41 г, 2,60 ммоль; Yamane, T. et al. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 148-155) в метиленхлориде (15 мл), охлажденному на ледяной бане, медленно добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (0,50 г, 2,36 ммоль; Naegeli, C. et al, *Helv. Chim. Acta*. **1938**, *21*, 1746-1750), растворенный в метиленхлориде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут и добавляли 5%-ный водный раствор HCl (30 мл), фазы разделяли. Водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> до pH 9 и смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель, получая 650 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (выход 83%): <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8.75 (d, J = 2 Гц, 1H), 7.97 (dd, J = 8, 2 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.33-3.05 (m, 4H), 2.86-2.29 (m, 6H), 1.66-1.50 (m, 1H), 1.5-1.28 (m, 2H), 0.88 (d, J = 7 Гц, 6H); MS (ES) m/z 332 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 26**1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-изопропилпиперазин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 25, с использованием N-изопропилпиперазина и 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (Naegeli, C. et al, *Helv. Chim. Acta*. **1938**, *21*, 1746-1750). Выход: 89%: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8.73 (d, J = 3 Гц, 1H), 7.96 (dd, J = 8, 3 Гц, 1H), 7.48 (d, J = 8 Гц,

1H), 3.12-3.01 (m, 4H), 2.76-2.63 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 4H), 0.99 (d,  $J = 7$  Гц, 6H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  156.1, 149.3, 138.2, 131.7, 125.0, 54.8, 48.0, 46.7, 18.7; МС (ES)  $m/z$  304 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 27

##### 1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-этилпиперазин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 25, с использованием *N*-этилпиперазина и 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (Naegeli, C. et al, *Helv. Chim. Acta.* 1938, 21, 1746-1750). Выход: 83%;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.75 (d,  $J = 3$  Гц, 1H), 7.97 (dd,  $J = 8, 3$  Гц, 1H), 7.50 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.16-3.06 (m, 4H), 2.60-2.46 (m, 4H), 2.42 (q,  $J = 7$  Гц, 2H), 1.04 (t,  $J = 7$  Гц, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  155.8, 148.9, 137.8, 131.3, 124.7, 51.9, 51.6, 46.0, 11.9; МС (ES)  $m/z$  290 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 28

##### 1-[(5-Бром-6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метилпиперазин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 3, с использованием 1-метилпиперазина и 5-бром-6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида. Выход: 91%;  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.59 (d,  $J = 2$  Гц, 1H), 7.67 (d,  $J = 2$  Гц, 1H), 3.08-3.01 (m, 4H), 2.43 (t,  $J = 5$  Гц, 4H), 2.22 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  155.5, 146.8, 141.2, 132.7, 121.4, 54.2, 46.3, 46.1.

#### Пример 29

##### 6-Хлор-*N*-метил-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамид

К раствору 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида (636 мг, 3 ммоль; Naegeli, C. et al, *Helv. Chim. Acta.* 1938, 21, 1746-1750) в метиленхлориде (10 мл) по каплям добавляли метил-(2-пирролидин-1-илэтил)амин (384 мг, 3 ммоль; *J. Amer. Chem. Soc.* 1955, 77, 3632-3634), растворенный в метиленхлориде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре с последующей экстракцией 3%-ным водным раствором HCl. Кислотный водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали под вакуумом с образованием 0,75 г указанного в заголовке соединения (выход 80%); МС (ES)  $m/z$  304 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 30

##### 6-Хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 29 с использованием 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорида и *N,N*-диметилэтан-1,2-диамина. Выход: 72%: МС (ES) *m/z* 264 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 31**

6-Хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-этилпиридин-3-сульфонамид

К раствору *N*'-этил-*N,N*-диметилэтан-1,2-диамина (0,62 мл, 4,4 ммоль) в метиленхлориде (10 мл) по каплям добавляли 6-хлорпиридин-3-сульфонилхлорид (0,85 г, 4 ммоль; Naegeli, C. et al, *Helv. Chim. Acta*. 1938, 21, 1746-1750), растворенный в метиленхлориде (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре с последующей экстракцией 5%-ным водным раствором HCl. Кислотный водный слой подщелачивали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и экстрагировали метиленхлоридом. Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали под вакуумом с образованием 0,7 г указанного в заголовке соединения (выход 60%): МС (ES) *m/z* 292 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 32**

6-Хлор-*N*-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-3-сульфонамид

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 31, с использованием (1-этилпирролидин-2-ил)метиламина. Выход: 58%: МС (ES) *m/z* 304 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 33**

1-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метил-1,4-дiazепан

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 31, с использованием 1-метилгомопиперазина. Выход: 60%: МС (ES) *m/z* 290 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 34**

4-[(6-Хлорпиридин-3-ил)сульфонил]морфолин

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 31, с использованием морфолина. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси гептана и этилацетата (1:1) в качестве элюента: Выход: 60%: МС (ES) *m/z* 263 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 35**

Этил-6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)никотинат

К охлажденному раствору 5-нитрооксииндола (5,27 г, 29,6 ммоль) в *N,N*-диметиламиде (50 мл) в течение 5 минут при 0°C добавляли гидрид натрия (1,4 г, 35 ммоль). Через 10 минут при 0°C по каплям добавляли этиловый эфир 6-хлорникотиновой кислоты (5,0 г, 26,9 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 135°C в течение 45 минут. Смесь разбавляли водой (200 мл) и насыщенным водным раствором NH<sub>4</sub>Cl (100 мл). Образовавшийся осадок фильтровали и промывали водой, метанолом, этилацетатом и диэтиловым эфиром. Желто-зеленый твердый остаток сушили с образованием 4,1 г указанного в заголовке соединения (выход 47%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 14.57 (s, 1H), 11.24 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.10 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.92 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.67 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.03 (d, J = 9 Гц, 3H), 4.31 (q, J = 7 Гц, 2H), 1.32 (t, J = 7 Гц, 3H).

### Пример 36

#### Этил-6-(2-гидрокси-5-циано-1*H*-индол-3-ил)никотинат

К раствору 5-цианооксииндола (360 мг, 2,27 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (106 мг, 4,41 ммоль). Зеленоватую реакционную смесь перемешивали в течение 50 минут, после чего к ней добавляли этиловый эфир 6-хлорникотиновой кислоты (350 мг, 1,89 ммоль), растворенный в *N,N*-диметилформамиде (5 мл). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 30 минут и добавляли воду (50 мл) и насыщенный водный раствор NH<sub>4</sub>Cl (20 мл) с последующей экстракцией этилацетатом. Фазы разделяли, и органическая фаза содержала указанное в заголовке соединение в виде осадка, который отфильтровали. Растворитель концентрировали под вакуумом. В осадок выпадало дополнительное количество продукта, который отфильтровывали с образованием 200 мг указанного в заголовке соединения (выход 34%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 300 МГц) δ 14.50 (br s, 1H), 11.00 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 6.95 (d, J = 7 Гц, 1H), 4.50-4.15 (m, 2H), 1.32 (t, J = 7 Гц, 3H).

### Пример 37

#### 5-Пиридин-3-ил-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-он

Смесь бромоксииндола (0,95 г, 4,48 ммоль), 3-(три-*n*-бутилстаннил)пиридина (1,65 г, 4,48 ммоль), хлорида тетраэтиламмония (2,23 г, 13,4 ммоль) и хлорида бис(трифенилфосфин)палладия (II) (0,16 г, 0,22 ммоль) в ацетонитриле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение ночи.

После охлаждения до температуры окружающей среды смесь разбавляли хлороформом (100 мл) и добавляли раствор фторида калия (10%-ный, 250 мл). Смесь фильтровали через целит и разделяли слои. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель. Остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и этанола (50:1) в качестве элюента, получая 165 мг указанного в заголовке соединения (выход 18%) в виде белого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 9.64 (br s, 1H), 7.97 (d, J = 2 Гц, 1H), 7.66 (dd, J = 5, 1 Гц, 1H), 7.21-7.10 (m, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.73-6.65 (m, 1H), 6.65-6.54 (m, 1H), 6.08 (d, J = 8 Гц, 1H), 2.69 (s, 2H); МС (ES) m/z 211 (M<sup>+</sup>+1).

#### Пример 38

##### 5-Тиен-2-ил-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 37, с использованием 5-бромоксииндола и три-*n*-бутил(2-тиенил)олова: МС (ES) m/z 216 (M<sup>+</sup>+1).

#### Пример 39

##### 5-(2-Фурил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 37, с использованием 5-бромоксииндола и три-*n*-бутил(2-фурил)олова: МС (ES) m/z 200 (M<sup>+</sup>+1).

#### Пример 40

##### 5-(Гидроксиметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

К ледяной смеси метилового эфира 2-оксоиндолин-5-карбоновой кислоты (0,5 г, 2,6 ммоль) в смеси тетрагидрофурана и этанола (15:0,3 мл) одной порцией добавляли борогидрид лития (115 мг, 5,2 ммоль). Через 30 минут добавляли другую порцию борогидрида лития (100 мг, 4,5 ммоль) и реакционный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Добавляли третью порцию борогидрида лития (200 мг, 9,2 ммоль) и этанол (0,3 мл) и реакционный раствор перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и насыщенным водным раствором хлорида аммония (30 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси метиленхлорида и метанола (10:1) в качестве элюента с образованием 140 мг



указанного в заголовке соединения (выход 33%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  10.3 (br s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.74 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 5.03 (t,  $J = 6$  Гц, 1H), 4.41 (7,  $J = 6$  Гц, 2H), 3.44 (s, 2H).

#### Пример 41

##### 2-Оксоиндолин-5-карбальдегид

К ледяному пиридину (3 мл) добавляли оксид хрома (VI) (240 мг, 2,4 ммоль). К образовавшейся желтой суспензии добавляли дополнительное количество пиридина (2 мл) и 5-(гидроксиметил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он (130 мг, 0,8 ммоль), растворенный в пиридине (3 мл). Через 15 минут реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические фазы сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси метиленхлорида и метанола (10:1) в качестве элюента с образованием 60 мг указанного в заголовке соединения (выход 46%).

#### Пример 42

##### 5-(1,3-Оксазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

Смесь 2-оксоиндолин-5-карбальдегида (60 мг, 0,38 ммоль), тозилметилизотиоцианида (145 мг, 0,75 ммоль) и карбоната калия (103 мг, 0,75 ммоль) в метаноле (20 мл) нагревали с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь концентрировали под вакуумом, разбавляли насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали метиленхлоридом. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси гептана и этилацетата (1:4) в качестве элюента с образованием 40 мг указанного в заголовке соединения (выход 53%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  10.54 (br s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.64-7.44 (m, 3H), 6.89 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.54 (br s, 2H).

#### Пример 43

##### 5-(Хлорацетил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

К смеси хлорида алюминия (17 г, 128 ммоль) и хлорацетилхлорида (3 г, 2,65 ммоль) в сероуглероде (40 мл) добавляли оксииндол (2,73 г, 20,5 ммоль) и смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 3,5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и осторожно гасили холодной водой (50

мл). Погашенную реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, образовавшийся осадок фильтровали и два раза промывали водой. Твердое вещество сушили с образованием 2,3 г указанного в заголовке соединения (выход 53%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  10.82 (br s, 1H), 7.87 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.82 (s, 1H), 6.92 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.57 (s, 2H).

#### Пример 44

##### 5-(1,3-Тиазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

Суспензию 5-(хлорацетил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она (630 мг, 3 ммоль), тиоформамида (30 мл, 30 ммоль; *J. Med. Chem.* **1995**, 858-868) и триэтиламина (0,42 мл, 3 ммоль) в диоксане нагревали при 110°C в течение 3 часов. Добавляли дополнительное количество тиоформамида (10 мл, 10 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 110°C в течение 2 часов. Эту смесь объединяли с новой порцией, полученной из 230 мг 5-(хлорацетил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она, и объединенные реакционные смеси концентрировали до приблизительно 10 мл и добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия (50 мл) и раствор экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси гептана и этилацетата (1:2) в качестве элюента с образованием 400 мг указанного в заголовке соединения (выход 35%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  10.47 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (br s, 2H), 6.87 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.54 (s, 2H); МС (ES)  $m/z$  217 ( $M^+ + 1$ ).

#### Пример 45

##### 5-(2-Метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-он

Суспензию 5-(хлорацетил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она (1,5 г, 7,15 ммоль) и тиоацетамида (540 мг, 7,15 ммоль) в уксусной кислоте (18 мл) нагревали при 80°C в течение 3 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, образовавшийся осадок фильтровали и промывали дважды этилацетатом и дважды диэтиловым эфиром. Твердое вещество сушили под вакуумом с образованием 1,5 г указанного в заголовке соединения (выход 91%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 300 МГц)  $\delta$  10.49 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 3H), 6.85-6.75 (m, 1H), 3.55 (s, 2H), 2.70 (s, 3H).

**Пример 46****3-[5-(Морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-пиридин-3-ил-1H-индол-2-ол**

5 К суспензии гидрида натрия (0,05 г, 1,2 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле, предварительно промытая гексаном) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли раствор 5-пиридин-3-ил-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она (0,19 г, 0,90 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 20 минут в атмосфере азота. По каплям добавляли 1-оксид 2-хлор-5-(морфолин-4-илметил)пиридина (0,14 г, 0,60 ммоль), растворенный в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, а затем нагревали при 130°C в течение 1,5 часов. Растворитель выпаривали под вакуумом, остаток распределяли между 2М HCl и этилацетатом и разделяли фазы. Водный слой подщелачивали добавлением NaHCO<sub>3</sub> (тв.) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель, получая 200 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: MS (ES) *m/z* 403 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 47****3-[5-(Морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-тиен-2-ил-1H-индол-2-ол**

30 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 46, с использованием 5-тиен-2-ил-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она: MS (ES) *m/z* 408 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 48****5-(2-Фурил)-3-[5-(морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-1H-индол-2-ол**

40 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 46, с использованием 5-(2-фурил)-1,3-дигидро-2*H*-индол-2-она: MS (ES) *m/z* 392 (M<sup>+</sup>+1).

**Пример 49****2-(5-Циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(диметиламино)этил]изоникотинамид**

50 К суспензии гидрида натрия (0,15 г, 3,70 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле, предварительно промытая гексаном) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл)

добавляли раствор 5-цианооксииндола (0,29 г, 1,84 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл). Смесь перемешивали в течение 30 минут в атмосфере азота. По каплям добавляли 2-хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]изоникотинамид (0,21 г, 0,92 ммоль), растворенный в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, а затем нагревали при 150°C в течение 45 минут. Растворитель выпаривали *под вакуумом* и распределяли остаток между этилацетатом и водой. Добавляли 2М водный раствор HCl (до pH 2) и смесь экстрагировали этилацетатом. К водному слою добавляли 45%-ный водный раствор NaOH (до pH 11) и этилацетатом экстрагировали суспензию. Водный слой концентрировали под вакуумом и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra, 19 x 300 мм, элюент: 0,05M NH<sub>4</sub>OAc буфер/ацетонитрил, от 9:1 до 3:7) с образованием 15 мг указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества (выход 5%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-*d*<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 14.88 (br s, 1H), 11.03 (br s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.28 (d, *J* = 6 Гц, 1H), 8.04-7.96 (m, 1H), 7.95-7.83 (m, 1H), 7.42-7.34 (m, 1H), 7.13-7.02 (m, 2H), 3.62-3.50 (m, 2H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.58-2.29 (m, 6H); МС (ТР) *m/z* 350 (M<sup>+</sup> +1).

#### Пример 50

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-1*H*-индол-5-карбонитрила

Реакцию проводили, как описано в Примере 49, с использованием 5-цианооксииндола и 1-(2-хлоризоникотиноил)-4-метилпиперазина. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, этанола и концентрированного водного NH<sub>3</sub> (100:10:1) в качестве элюента. Основание (20 мг) растворяли в хлороформе и добавляли раствор HCl в диэтиловом эфире (до pH, соответствующего кислой среде). Образовавшийся осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром. Сушка *под вакуумом* привела к 10 мг указанного в заголовке соединения в виде красного твердого вещества. Выход: 2%. <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 7.82-7.77 (m, 1H), 7.18-7.11 (m, 1H), 7.09-7.05 (m, 1H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.78-6.71 (m, 1H), 6.67-6.61 (m, 1H), 4.05-3.94 (m, 1H), 3.93-3.82 (m, 1H), 3.67-3.48 (m, 2H), 3.48-3.37 (m, 1H), 3.35-3.04 (m, 3H), 2.92-2.80 (m, 3H); МС (ТР) *m/z* 362 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 51****2-Гидрокси-3-[5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрил**

Смесь 5-цианооксииндола (213 мг, 1,35 ммоль) и гидрида натрия (72 мг, 1,80 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. По каплям добавляли раствор 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)карбонил]-4-метилпиперазина (216 мг, 0,901 ммоль; Thunus, L. *Ann. Pharm. Fr.* **1977**, 35 (5-6). 197-203) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, затем при 50°C в течение 2,5 часов. Растворитель удаляли *под вакуумом* и распределяли остаток между хлороформом и водой. Фазы разделяли и 2М водным раствором HCl устанавливали pH водных фаз 8. Водный слой экстрагировали этилацетатом, органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), объединяли и *под вакуумом* удаляли растворитель, получая оранжевое полутвердое вещество. Это вещество очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и метанола (8:2) в качестве элюента, получая 24 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 7%): т.пл. (с разложением) > 295°C; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 7.95 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.74 (dd, *J* = 9, 2 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8, 1 Гц, 1H), 7.06 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 3.69 (br s, 4H), 2.48 (br s, 4H), 2.36 (s, 3H); МС (ТР) *m/z* 362 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 52****Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрила**

К суспензии 5-цианооксииндола (720 мг, 4,55 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (248 мг, 6,2 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле). Через 15 минут к раствору добавляли 4-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]морфолин (323 мг, 1,52 ммоль, Maienfisch, P. et al. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 5003). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель удаляли *под вакуумом* и распределяли остаток между этилацетатом и водой. К водно-этилацетатной смеси добавляли 2М водный раствор HCl (до pH, соответствующего слабо кислой среде), а затем до насыщения NaHCO<sub>3</sub> (нас.) Смесь экстрагировали этилацетатом. Органический

слой промывали рассолом, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и под вакуумом удаляли растворитель. Неочищенный продукт растворяли в смеси метанола и этилацетата и охлаждали на льду. Добавляли раствор  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире (до pH, соответствующего кислой среде). Под вакуумом удаляли приблизительно половину объема растворителя. Выпавшую в осадок хлористоводородную соль фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом. Соль обратно превращали в основание, распределяя между этилацетатом и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Полученное вещество (142 мг) очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и этанола (9:1) в качестве элюента, получая 34 мг указанного в заголовке соединения в форме основания в виде желтого твердого вещества (выход 7%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  14.96 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 9$ , 1 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.29-7.26 (m, 1H), 7.06 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.75-3.72 (m, 4H), 3.44 (s, 2H), 2.50-2.49 (m, 4H).

Основание растворяли в смеси метанола, дихлорметана и этилацетата (общий объем 15 мл) и охлаждали на льду. Добавляли 1М раствор  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире (до pH, соответствующего кислой среде). Под вакуумом удаляли приблизительно половину объема растворителя и добавляли этилацетат. Выпавшую в осадок хлористоводородную соль фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом при  $40^\circ\text{C}$ , получая 33 мг желтого твердого вещества (выход 87% по основанию):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  14.75 (br s, 1H), 11.36 (br s, 1H), 10.98 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.07-8.02 (m, 2H), 7.90 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.32 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.02 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.29 (s, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 3.82-3.75 (m, 2H), 3.37-3.32 (m, 4H), 3.11-3.08 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ , 100 МГц)  $\delta$  168.9, 148.4, 142.6, 139.7, 137.4, 124.8, 124.8, 120.8, 119.4, 118.4, 113.1, 108.9, 101.5, 85.6, 63.0, 55.5, 50.2; МС (ТР)  $m/z$  335 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 53

#### 2-Гидрокси-3-[6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиримидин-4-ил]-1H-индол-5-карбонитрил

К раствору 5-цианооксииндола (411 мг, 2,60 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрид натрия (118 мг, 4,52 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле). Через 10 минут по каплям добавляли раствор 4-{2-[(6-хлорпиримидин-4-ил)окси]этил}морфолина (367 мг, 1,51 ммоль) в *N,N*-

диметилформамиде (1,5 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Растворитель удаляли *под вакуумом*, остаток повторно суспендировали в 2М водном растворе HCl и два раза промывали этилацетатом. Водный слой подщелачивали до pH 8, добавляя 45%-ный водный раствор NaOH. Полученную суспензию два раза экстрагировали этилацетатом. Объединенные фазы промывали рассолом, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и *под вакуумом* удаляли растворитель. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и этанола (9:1), хлороформа и метанола (8:2) в качестве элюента, получая 172 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 31%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10.89 (br s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.30 (d, J = 7 Гц, 1H), 6.97 (d, J = 8 Гц, 1H), 6.83 (br s, 1H), 4.52 (t, J = 5 Гц, 2H), 3.60 (7, J = 4 Гц, 4H), 2.77 (m, 2H), 2.54 (m, 4H); МС (ТР) m/z 366 (M<sup>+</sup> +1).

#### Пример 54

#### Гидрохлорид 3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила

Смесь 5-цианооксииндола (694 мг, 4,39 ммоль) и гидрида натрия (234 мг, 5,85 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле) в N,N-диметилформамиде (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут. К зеленоватому раствору добавляли раствор 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)метил]-4-метилпиперазина (330 мг, 1,46 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,2 мл) и смесь нагревали при 150°C в течение 30 минут. Смесь оставляли охлаждаться и *под вакуумом* удаляли растворитель. Остаток суспендировали в 2М водном растворе HCl и два раза промывали этилацетатом. Водный слой подщелачивали до насыщения NaHCO<sub>3</sub> (нас.), а затем три раза экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и *под вакуумом* удаляли растворитель. Полученное вещество два раза очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (90:10:0,5) в качестве элюента, получая 56 мг масла. 38 мг масла очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra, 19 x 300 мм, элюент: 0,05M NH<sub>4</sub>OAc буфер/ацетонитрил, от 9:1 до 3:7), получая 29 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 6%): т.пл. (с разложением) > 240°C; <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8.74 (s, 1H), 7.78

(d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.06 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.52 (br s, 8H), 2.31 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 100 МГц)  $\delta$  169.1, 149.6, 141.7, 136.1, 134.2, 125.4, 124.7, 123.6, 121.0, 119.7, 118.4, 109.3, 103.2, 85.4, 59.0, 55.0, 52.9, 45.9.

10 мг твердого вещества растворяли в смеси этилацетата, метилхлорида и небольшого объема метанола (общий объем 10 мл). Раствор охлаждали на льду и добавляли 1M раствор HCl в диэтиловом эфире (до pH, соответствующего кислой среде). Под вакуумом удаляли приблизительно 2/3 объема растворителя и добавляли этилацетат. Выпавшую в осадок хлористоводородную соль фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, получая 12 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  7.78 (s, 1H), 7.68-7.65 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.34-7.31 (m, 1H), 7.14-7.11 (m, 1H), 6.93-6.90 (m, 1H), 3.62-3.48 (m, 10H), 2.77 (s, 3H); MS (TP)  $m/z$  348 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 55

Гидрохлорид 6-(5-циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-[2-(диметиламино)этил]-N-метилникотинамида

К 5-цианооксииндолу (980 мг, 6,2 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) добавляли гидрид натрия (330 мг, 8,2 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле, предварительно промытая гексаном) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл). Образовавшуюся коричневую смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут и добавляли 6-хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-метилникотинамид (500 мг, 2,1 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл). Образовавшийся красный раствор нагревали при 150°C в течение 30 минут и затем оставляли на ночь: охлаждаться до комнатной температуры. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток распределяли между 2M водным раствором HCl и этилацетатом. Смесь подщелачивали до pH 8, добавляя  $\text{NaHCO}_3$  (нас.) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и под вакуумом удаляли растворитель, получая 450 мг неочищенного продукта. Остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (80:19:1) в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, собирали, упаривали под вакуумом и сушили при 25°C под вакуумом, получая 70 мг. Остаток очищали препаративной



ВЭЖХ (колонка: Xterra, 19 x 300 мм, элюент: 0,05M NH<sub>4</sub>OAc буфер/ацетонитрил, от 9:1 до 3:7). Фракции, содержащие продукт, собирали, упаривали *под вакуумом* и сушили при 25°C *под вакуумом*, получая 35 мг указанного в заголовке соединения в форме основания (выход 4,6%): <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 7.89 (s, 1H), 7.59 (d, J = 9 Гц, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.92 (d, J = 8 Гц, 1H), 6.84 (d, J = 9 Гц, 1H), 6.65 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.84 (s, 6H). 10 мг основания растворяли в диэтиловом эфире и обрабатывали 5M раствором HCl в диэтиловом эфире. Хлористоводородную соль сушили при 25°C *под вакуумом*, получая 6 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого порошка: MS (ЭР) m/z 364 (M<sup>+</sup> +1).

#### Пример 56

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила

Реакцию проводили, как описано в Примере 55, с использованием 1-(6-хлорпиридин-3-сульфонил)-4-метилпиперазина (Thunus L., Annales Pharmaceutiques Francaises 1977, 35, 197-203). Выход: 9,8%. <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8.12 (s, 1H), 7.60 (d, J = 10 Гц, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 8, 2 Гц, 1H), 6.93 (d, J = 9 Гц, 1H), 6.73 (dd, J = 8, 2 Гц, 1H), 3.91 (d, J = 13 Гц, 2H), 3.60 (d, J = 11 Гц, 2H), 3.24 (app. t, J = 11 Гц, 2H), 3.02 (app. t, J = 12 Гц, 2H), 2.89 (s, 3H); MS (ТР) m/z 398 (M<sup>+</sup> +1).

#### Пример 57

Гидрохлорид 6-(5-циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамида

Реакцию проводили, как описано в Примере 55, с использованием 6-хлор-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамида. Очистка на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (80:19:1) в качестве элюента привела к образованию указанного в заголовке соединения в форме основания. Выход 9,8%. 15 мг основания растворяли в смеси метилхлорида, тетрагидрофурана и метанола (общий объем 3 мл) и обрабатывали 5M раствором HCl в диэтиловом эфире. Хлористоводородную соль сушили при 40°C *под вакуумом*, получая 11 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого порошка: <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 7.96 (s, 1H), 7.47 (d, J = 9 Гц, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.74 (d, J = 8 Гц, 1H), 6.66 (d,

$J = 9$  Гц, 1H), 6.50 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.97 (m, 4H); МС (ТР)  $m/z$  412 ( $M^+ + 1$ ).

### Пример 58

#### 2-Гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрил

К суспензии гидрида натрия (105 мг, 2,62 ммоль, 60% в масле) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли 5-цианооксииндол (310 мг, 1,96 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. К образовавшемуся желтоватому раствору добавляли 1-оксид 2-хлор-5-(морфолин-4-илметил)пиридина (299 мг, 1,31 ммоль) и смесь нагревали в атмосфере азота при 130°C в течение 30 минут. Темную реакцию смесь оставляли охлаждаться и *под вакуумом* удаляли растворитель. Остаток распределяли между 2М водным раствором HCl и этилацетатом. Водный слой осторожно насыщали твердым NaHCO<sub>3</sub> и два раза экстрагировали этилацетатом. Два последних органических слоя объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и *под вакуумом* удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате (50 мл) и добавляли концентрированный раствор треххлористого фосфора (0,5 мл, 5,7 ммоль) в этилацетате (3 мл). Образовался осадок желтоватого цвета. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем нагревали при 60°C в течение 30 минут и, окончательно, при температуре образования флегмы в течение 10 минут. Смесь оставляли охлаждаться, затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой многократно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и *под вакуумом* удаляли растворитель. Остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и этилацетата (9:1) в качестве элюента, получая 195 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 45%): т.пл. 228-230°C; <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  14.79 (br s, 1H), 10.87 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.79 (dd,  $J = 9, 1$  Гц, 1H), 7.28 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.00 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.58 (t,  $J = 4$  Гц, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.38 (br s, 4H); <sup>13</sup>C ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 100 МГц)  $\delta$  168.6, 148.4, 142.0, 136.9, 135.9, 125.2, 124.0, 122.3, 121.0, 118.7, 118.3, 108.7, 101.2, 84.4, 66.1, 58.3, 52.8; МС (ЭР)  $m/z$  335 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 59**

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-5-карбонитрила

К суспензии гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 72 мг, 1,80 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли 5-цианооксииндол (213 мг, 1,35 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 15 минут. К образовавшемуся коричневатому раствору добавляли раствор 1-оксида 2-хлор-5-(пирролидин-1-илметил)пиридина (191 мг, 0,90 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл). Образовавшийся красный раствор нагревали при 125°C в течение 20 минут, а затем оставляли охлаждаться. Смесь растворяли в 2М водном растворе HCl и промывали этилацетатом. Органический слой экстрагировали 2М водным раствором HCl. Объединенные водные слои подщелачивали до насыщения NaHCO<sub>3</sub> (нас.) и два раза экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель с образованием 270 мг "сырого" продукта. Вещество растворяли в этилацетате (15 мл) и добавляли раствор треххлористого фосфора (0,25 мл, 2,87 ммоль) в этилацетате (3 мл). Сразу образовался осадок оранжевого цвета. Смесь нагревали при температуре образования флегмы в течение 30 минут, а затем оставляли охлаждаться. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Водный слой экстрагировали двумя другими порциями этилацетата. Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и выпаривали растворитель с образованием неочищенного продукта, который очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (90:10:0,5) в качестве элюента, получая 85 мг указанного в заголовке соединения в форме свободного основания в виде оранжевого твердого вещества (выход 37%): <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 14.9 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.78 (dd, *J* = 9, 2 Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 7.25-7.22 (m, 1H), 7.05 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 3.56 (s, 2H), 2.55-2.51 (m, 4H), 1.83-1.79 (m, 4H); МС (ES) *m/z* 319 (M<sup>+</sup> +1). Основание (65 мг) растворяли в смеси этилацетата (20 мл), метилхлорида (10 мл) и метанола (2 мл) и затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1М раствор HCl в диэтиловом эфире (до pH, соответствующего кислой среде). Выпаривали приблизительно 60% объема растворителя и к оставшейся

суспензии добавляли этилацетат. Полученный гидрохлорид оранжевого цвета фильтровали, промывали этилацетатом и сушили *под вакуумом* при 40°C, получая 65 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневатого твердого вещества (выход 95% по основанию): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d6, 400 МГц) δ 14.70 (br s, 1H), 11.00 (br s, 1H), 10.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.07 (dd, J = 9, 1 Гц, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.32 (d, J = 7 Гц, 1H), 7.02 (d, J = 7 Гц, 1H), 4.29 (d, J = 6 Гц, 2H), 3.45-3.39 (m, 2H), 3.09-3.02 (m, 2H), 2.04-1.98 (m, 2H), 1.92-1.87 (m, 2H).

#### Пример 60

#### Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила

К суспензии гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 263 мг, 6,58 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) порциями добавляли 5-цианооксииндол (0,78 г, 4,94 ммоль). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. К образовавшемуся коричневатому раствору добавляли раствор 1-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-метил-1,4-дiazепана (842 мг, 3,29 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл). Реакционную смесь нагревали в атмосфере азота при 130°C в течение 30 минут. Темную смесь оставляли охлаждаться и *под вакуумом* удаляли растворитель. К оставшемуся маслу добавляли 2М водный раствор HCl и полученную суспензию два раза промывали этилацетатом. Водный слой нейтрализовали 45%-ным NaOH, подщелачивали до насыщения NaHCO<sub>3</sub> (нас.) и экстрагировали этилацетатом (два раза) и тетрагидрофураном (один раз). Экстракты объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и *под вакуумом* удаляли растворитель, получая 1,0 г неочищенного *N*-оксида: MS (ES) *m/z* 278 (M<sup>+</sup> +1). Часть вещества (841 мг, 2,23 ммоль) при нагревании растворяли в ацетонитриле (70 мл). К теплому раствору добавляли треххлористый фосфор (1 мл, 11,1 ммоль): сначала по каплям, а затем с более высокой скоростью. Полученную оранжевую суспензию нагревали при температуре образования флегмы в течение 1 часа, а затем оставляли охлаждаться. Осадок фильтровали, промывали ацетонитрилом и сушили *под вакуумом*, получая 780 мг оранжевого остатка. Часть вещества (240 мг) растворяли в воде. Добавляли до насыщения NaHCO<sub>3</sub> (нас.) и смесь экстрагировали этилацетатом (три раза) и тетрагидрофураном (один раз). Объединенные органические слои сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и MgSO<sub>4</sub>) и выпаривали растворитель с образованием 165 мг масла,

которое очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (80:20:1) в качестве элюента с образованием 84 мг указанного в заголовке соединения в форме свободного основания в виде коричневатого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 14.70 (br s, 1H), 10.79 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.87 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.25 (d, J = 7 Гц, 1H), 6.98 (d, J = 7 Гц, 1H), 3.53 (s, 2H), 2.69-2.57 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.78-1.70 (m, 2H). Основание (66 мг) превращали в гидрохлорид способом, описанным в Примере 59. Выход указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества: 99% (рассчитан по основанию): <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 7.91 (s, 1H), 7.65 (dd, J = 9, 2 Гц, 1H), 7.01-6.95 (m, 3H), 6.74 (d, J = 7 Гц, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.80-3.54 (m, 8H), 2.97 (s, 3H), 2.31 (br s, 2H).

Следующие Примеры, 61-62, получали, как описано для Примера 60:

### Пример 61

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила

Исходное вещество: 1-оксид 2-хлор-5-[(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)метил]пиридина.

Продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (90:10:0,5) в качестве элюента. Выход: 15% указанного в заголовке соединения в форме свободного основания в виде оранжевого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 400 МГц) δ 8.75 (br s, 1H), 7.76 (dd, J = 9, 2 Гц, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.49 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.29-7.25 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.88 (d, J = 11 Гц, 2H), 2.58 (br s, 4H), 2.11-1.99 (m, 3H), 1.90 (d, J = 12 Гц, 2H), 1.80 (br s, 4H), 1.65-1.53 (m, 2H); MS (ES) m/z 402 (M<sup>+</sup> +1). Основание (72 мг) растворяли в смеси этилацетата (5 мл) и метиленхлорида (10 мл) и затем охлаждали на ледяной бане. Добавляли 1M раствор HCl в диэтиловом эфире (до pH, соответствующего кислой среде). Полученный гидрохлорид оранжевого цвета фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом при комнатной температуре, получая 68 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (выход 80%, рассчитанный по основанию): <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 7.90 (s, 1H), 7.71 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.12 (d, J = 8

Гц, 1H), 6.89 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.00 (br s, 2H), 3.55-3.41 (m, 5H), 2.92-2.82 (m, 2H), 2.43 (d,  $J = 13$  Гц, 2H), 2.09 (br s, 4H), 1.98-1.87 (m, 2H).

### Пример 62

#### 3-(5-[[3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил]метил]пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил

Исходное вещество: 1-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-*N,N*-диметилпирролидин-3-амин. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (85:15:1) в качестве элюента. Полученное вещество далее очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra,  $\text{C}_8$ , 7 мкм, 19 x 300 мм, элюент: 0,1M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  буфер/ацетонитрил, от 8:2 до 4:6), получая указанное в заголовке соединение в виде оранжевого твердого вещества. Выход: 6%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  9.12 (br s, 1H), 7.77 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.28-7.24 (m, 1H), 7.06 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.60-3.48 (m, 2H), 2.95-2.89 (m, 1H), 2.82-2.76 (m, 1H), 2.72-2.68 (m, 1H), 2.64-2.58 (m, 1H), 2.53-2.48 (m, 1H), 2.27 (s, 6H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.87-1.79 (m, 1H); MS (ES)  $m/z$  362 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 63

#### 2-Гидрокси-3-{5-[[4-метилпиперидин-1-ил]метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрил

К суспензии гидроксида натрия (60% в минеральном масле, 54 мг, 1,35 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли 5-цианооксииндол (161 мг, 1,02 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. К образовавшемуся коричневатому раствору добавляли раствор 1-оксида 2-хлор-5-[[4-метилпиперидин-1-ил]метил]пиридина (163 мг, 0,677 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при  $130^\circ\text{C}$  в течение 25 минут, а затем оставляли охлаждаться. Растворитель удаляли *под вакуумом* и к остатку добавляли 2M водный раствор  $\text{HCl}$ . Полученный осадок распределяли между насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и этилацетатом. Водный слой экстрагировали двумя другими порциями этилацетата. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и *под вакуумом* удаляли растворитель, получая неочищенный продукт. Вещество растворяли в этилацетате (25 мл) и добавляли треххлористый фосфор (0,24 мл, 2,71 ммоль). Сразу образовался

осадок оранжевого цвета. Смесь нагревали при температуре образования флегмы в течение 30 минут, а затем оставляли охлаждаться. Смесь распределяли между этилацетатом и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали другой порцией этилацетата. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали растворитель. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и метанола (95:5) в качестве элюента, а затем препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra,  $\text{C}_8$ , 7 мкм, 19 x 300 мм, элюент: 0,1М  $\text{NH}_4\text{OAc}$  буфер/ацетонитрил, от 8:2 до 4:6), получая 4 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (выход 2%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9.88 (br s, 1H), 8.11 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.90 (dd,  $J = 9, 2$  Гц, 1H), 7.85 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.82 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 7.11 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 2H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.40-1.35 (m, 1H), 1.28-1.16 (m, 2H), 0.92 (d,  $J = 7$  Гц, 3H); МС (ES)  $m/z$  347 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 64

##### 2-Гидрокси-3-{5-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрил

К суспензии гидрида натрия (60%-ная суспензия в минеральном масле, 45 мг, 1,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли 5-цианооксииндол (133 мг, 0,84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли суспензию 1-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-фенилпиперазина (0,56 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2,3 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 10 минут, а затем оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Темную реакцию смесь подвергали кислотнo-щелочной экстракции с использованием Alex robot, которая включала в себя следующие стадии: добавление HCl (водн.), промывка этилацетатом (для удаления избытка 5-цианооксииндола), подщелачивание  $\text{NaHCO}_3$  (насыщ.) и, окончательно, многократные экстракции этилацетатом. Объединенные органические экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и под вакуумом удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли треххлористый фосфор (0,2 мл, 2,24 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1,5 часа, а затем нагревали при температуре образования флегмы в течение 30 минут. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной

температуры. Смесь промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  с использованием Alex robot. Водный слой многократно экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и выпаривали растворитель с образованием 20 мг оранжевого продукта, который очищали на колонне с диоксидом кремния с использованием смеси хлороформа и этанола (95:5) в качестве элюента. Полученное вещество (10 мг) далее очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra,  $\text{C}_8$ , 7 мкм, 19 x 300 мм, элюент: 0,1M  $\text{NH}_4\text{OAc}$  буфер/ацетонитрил, от 8:2 до 4:6), получая 5 мг указанного в заголовке соединения (выход 1,1%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  14.78 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86-7.82 (m, 2H), 7.27 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.23-7.16 (m, 2H), 7.00 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.93 (d,  $J = 8$  Гц, 2H), 6.77 (t,  $J = 7$  Гц, 1H), 3.46 (s, 2H), 3.16-3.12 (m, 4H), 2.57-2.53 (m, 4H); MS (ES)  $m/z$  410 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

Следующие Примеры, 65-70, получали, как описано для Примера 64:

#### Пример 65

3-[5-(Азетидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил

Исходное вещество: 1-оксид 5-(азетидин-1-илметил)-2-хлорпиридина. Указанное в заголовке соединение очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (90:10:0,5) в качестве элюента. Выход: 1%:  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9.86 (br s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.86-7.83 (m, 2H), 7.81 (d,  $J = 2$  Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8, 2$  Гц, 1H), 7.11 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.51 (d,  $J = 1$  Гц, 2H), 3.22 (t,  $J = 7$  Гц, 4H); MS (ES)  $m/z$  305 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 66

2-Гидрокси-3-[5-({4-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил}метил)пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрил

Исходное вещество: 1-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-4-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин. Выход: 1%:  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  14.79 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.15-8.12 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.87-7.80 (m, 3H), 7.43 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.27 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.00 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.17-3.14 (m, 4H), 2.55-2.52 (m, 4H); MS (ES)  $m/z$  523 ( $\text{M}^+ + 1$ ).



**Пример 67****3-(5-[(2-Цианоэтил)(этил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил**

Исходное вещество: 3-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил](этил)амино]пропаннитрил. Выход: 1%: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 14.80 (br s, 1H), 10.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.26 (d, J = 8 Гц, 1H), 6.99 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.73-2.70 (m, 2H), 2.69-2.65 (m, 2H), 2.53 (q, J = 7 Гц, 2H), 1.00 (t, J = 7 Гц, 3H); МС (ES) m/z 346 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 68****3-(5-[(4-Хлорбензил)(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил**

Исходное вещество: N-(4-хлорбензил)-N-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-метиламин. Выход: 1%: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 14.79 (br s, 1H), 10.85 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.85-7.82 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 4H), 7.27 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.52 (s, 2H), 3.44 (s, 2H), 2.11 (s, 3H); МС (ES) m/z 401 (M<sup>+</sup> -1).

**Пример 69****3-(5-[(2-Фурилметил)(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил**

Исходное вещество: N-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-(2-фурилметил)-N-метиламин. Выход: 4%: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 14.80 (br s, 1H), 10.86 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.79 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.61 (d, J = 1 Гц, 1H), 7.27 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.00 (d, J = 8 Гц, 1H), 6.43 (dd, J = 3, 2 Гц, 1H), 6.34 (d, J = 3 Гц, 1H), 3.59 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.15 (s, 3H); МС (ES) m/z 359 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 70****2-Гидрокси-3-(5-[(метил(фенил)амино]метил}пиридин-2-ил)-1H-индол-5-карбонитрил**

Исходное вещество: N-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-N-метил-N-фениламин. Продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (90:10:0,5) в качестве элюента. Выход: 2%: <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10.82 (br s, 1H), 8.06

(s, 1H), 7.91-7.68 (m, 3H), 7.26-7.23 (m, 1H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.00-6.96 (m, 1H), 6.80 (d,  $J = 8$  Гц, 2H), 6.66 (t,  $J = 7$  Гц, 1H), 4.49 (s, 2H), 2.98 (s, 3H); МС (ES)  $m/z$  353 ( $M^+ - 1$ ).

### Пример 71

#### 2-Гидрокси-3-{5-[(3-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрил

К суспензии гидрида натрия (60% в минеральном масле, 45 мг, 1,12 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1 мл) добавляли 5-цианооксииндол (133 мг, 0,84 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 10 минут. К образовавшемуся коричневатому раствору добавляли раствор 1-оксида 2-хлор-5-[(3-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридина (0,56 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 30 минут, а затем оставляли охлаждаться. К остатку добавляли 2М водный раствор HCl и полученную суспензию промывали этилацетатом. Водный слой нейтрализовали 45%-ным водным NaOH, подщелачивали до насыщения NaHCO<sub>3</sub> (нас.) и два раза экстрагировали этилацетатом. Экстракты объединяли, сушили (MgSO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель, получая 84 мг неочищенного продукта. Вещество растворяли в этилацетате (10 мл) и к раствору добавляли треххлористый фосфор (0,2 мл, 2,24 ммоль). Полученную оранжевую суспензию нагревали при температуре образования флегмы в течение 1 часа, а затем оставляли охлаждаться. Осадок фильтровали, промывали этилацетатом и сушили под вакуумом, получая 70 мг оранжевого остатка. Вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra, C<sub>8</sub>, 7 мкм, 19 x 300 мм, элюент: 0,1M NH<sub>4</sub>OAc буфер/ацетонитрил, от 8:2 до 4:6), получая 15 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (выход 8%): <sup>1</sup>H ЯМР (ацетон-d<sub>6</sub>, 400 МГц)  $\delta$  9.86 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.84 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.82 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8$ , 2 Гц, 1H), 7.11 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.44 (s, 2H), 2.00-1.50 (m, 6H), 0.95-0.81 (m, 4H); МС (ES)  $m/z$  347 ( $M^+ + 1$ ).

Следующие Примеры, 72-73, получали, как описано для Примера 71:

### Пример 72

#### 3-(5-{[Циклогексил(метил)амино]метил}пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил

Исходное вещество: *N*-[(6-хлор-1-оксидопиридин-3-ил)метил]-*N*-циклогексил-*N*-метиламин. Выход: 3%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.64 (br s, 1H), 7.79 (dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.53 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.30 (dd,  $J = 8$ , 1 Гц, 1H), 7.05 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.88-1.80 (m, 5H), 1.36-1.02 (m, 6H); МС (ES)  $m/z$  361 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 73

2-Гидрокси-3-[5-(пиперидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-1*H*-индол-5-карбонитрил

Исходное вещество: 1-оксид 2-хлор-5-(пиперидин-1-илметил)пиридина. Выход: 4%:  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  9.85 (br s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.85 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.82 (d,  $J = 1$  Гц, 1H), 7.26 (dd,  $J = 8$ , 2 Гц, 1H), 7.12 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.43 (s, 2H), 2.47-2.41 (m, 4H), 1.61-1.54 (m, 4H), 1.49-1.41 (m, 2H); МС (ES)  $m/z$  333 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

#### Пример 74

Гидрохлорид 3-[5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-1*H*-индол-2-ола

Гидрид натрия (46 мг, 60%-ная дисперсия в парафине) промывали гексаном и сушили *под вакуумом*. К гидриду натрия добавляли *N,N*-диметилформамид (3 мл), оксииндол (72 мг, 0,54 ммоль) и 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метилпиперазин (100 мг, 0,36 ммоль; Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут. Затем реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 10 минут. После охлаждения до комнатной температуры добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия. Смесь два раза экстрагировали метиленхлоридом, объединенные органические слои сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фильтровали и *под вакуумом* удаляли растворитель. Остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием градиента смеси этилацетата и метанола (от 40:1 до 1:1) в качестве элюента. Продукт растворяли в смеси метиленхлорида (5 мл) и метанола (5 мл). Добавляли хлороводород (3 мл, 1М раствор в диэтиловом эфире) и перемешивание продолжали в течение 10 минут. Осадок промывали диэтиловым эфиром и сушили *под вакуумом* с образованием 50 мг указанного в заголовке соединения (выход 37%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  7.95 (m, 1H), 7.45 (d,

$J = 2$  Гц, 1H), 7.43 (dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.14 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.00 (m, 2H), 3.88 (d,  $J = 14$  Гц, 2H), 3.60 (d,  $J = 12$  Гц, 2H), 3.23 (m, 2H), 2.94 (m, 2H), 2.90 (s, 3H); МС (ЕС)  $m/z$  373 ( $M^+ + 1$ ).

### Пример 75

Гидрохлорид 6-хлор-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-2-ола

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 74, с использованием 6-хлороксииндола. Основание очищали на колонне с силикагелем с использованием градиента смеси хлороформа и метанола (от 100:0 до 4:1) в качестве элюента. Продукт растворяли в смеси хлороформа (10 мл) и метанола (10 мл). Добавляли хлороводород (3 мл, 1М раствор в диэтиловом эфире) и перемешивание продолжали в течение 10 минут. Осадок промывали диэтиловым эфиром и сушили *под вакуумом* с образованием 50 мг указанного в заголовке соединения (выход 29%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10.95 (m, 1H), 10.79 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.55 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.98 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 3.74 (m, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.75 (m, 3H); МС (ЕС)  $m/z$  407 ( $M^+ + 1$ ).

### Пример 76

3-[5-(Морфолин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]-5-нитро-1H-индол-2-ол

Этиловый эфир 6-(2-гидрокси-5-нитро-1H-индол-3-ил)никотиновой кислоты (0,327 г, 1,0 ммоль) суспендировали в бензоле (13 мл), а затем добавляли морфолин (0,218 г, 2,5 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере азота при 0°C в течение 5 минут. К этой смеси шприцом добавляли триметилалюминий (2М раствор в гексане, 2 мл, 4 ммоль). Через 10 минут температуру повышали до 70°C и реакционную смесь перемешивали в течение 20 часов, затем вливали в ледяной насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали хлороформом. Объединенный органический слой концентрировали и светло-коричневый остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и триэтиламина (50:10:1) в качестве элюента с образованием 0,22 г указанного в заголовке соединения (выход 60%):  $^1\text{H}$  ЯМР (ацетон- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  8.47 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.99 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.90 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.19 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.79 (br s, 2H), 3.73 (br s, 4H), 2.68 (br s, 4H); МС (ЭУ)  $m/z$  369 ( $M^+ + 1$ ).

**Пример 77**Гидрохлорид 6-бром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-2-ола

К суспензии гидрида натрия (60%-ная дисперсия в масле, 40 мг, 1,00 ммоль, предварительно промытая гексаном) в *N,N*-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли 6-бромоксииндол (0,159 г, 0,75 ммоль). Образовавшуюся смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут с последующим добавлением 1-оксида 2-хлор-5-(морфолин-4-илметил)пиридина (0,114 г, 0,5 ммоль). Образовавшуюся реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 120°C в течение 30 минут. Растворитель выпаривали *под вакуумом* и оставшееся масло очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и метанола (10:1) в качестве элюента, получая продукт *N*-оксид в качестве продукта. *N*-оксид растворяли в хлороформе (3 мл) и добавляли треххлористый фосфор (0,412 г, 3,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут, и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь гасили метанолом и концентрировали. Остаток очищали на колонне с диоксидом кремния с использованием градиента смеси хлороформа и метанола (от 10:1 до 1:2) в качестве элюента с образованием 52 мг указанного в заголовке соединения в форме основания в виде коричневатого твердого вещества (выход 4%). Основание (30 мг, 0,077 ммоль) растворяли в смеси метилхлорида и метанола (1:1) и обрабатывали 1М раствором HCl в диэтиловом эфире при 0°C. Полученные желтовато-оранжевые кристаллы собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с образованием 5 мг указанного в заголовке соединения (выход 15%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 10.61 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 8 Гц, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.17 (br s, 2H), 3.85 (br s, 4H), 3.10 (br s, 4H); МС (ЭУ) *m/z* 388 (M<sup>+</sup>), 390 (M<sup>+</sup> + 2).

**Пример 78**2-Гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-6-карбонитрил

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 77, с использованием 6-цианооксииндола. Основание получали в виде желтого твердого вещества после очистки препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra, C<sub>8</sub>, 7

мкм, 19 x 300 мм, элюент: 0,1М NH<sub>4</sub>OAc буфер/ацетонитрил, от 8:2 до 4:6), Выход: 13%. Основание превращали в желтую хлористоводородную соль с 33%-ным выходом: <sup>1</sup>H ЯМР (D<sub>2</sub>O, 400 МГц) δ 8.21 (s, 1H), 8.04 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.82 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.64 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.28 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.69 (br s, 4H), 2.65 (br s, 4H); МС (ЭУ) m/z 335 (M<sup>+</sup> +1).

### Пример 79

#### Гидрохлорид 5-бром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-2-ола

К суспензии гидрида натрия (60%-ная дисперсия в масле, 0,480 г, 12,0 ммоль, предварительно промытая гексаном) в *N,N*-диметилформаamide (3 мл) добавляли 5-бромоксииндол (1,9 г, 9,0 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут и при комнатной температуре в течение 5 минут. Добавляли 1-оксид 2-хлор-5-(морфолин-4-илметил)пиридина (1,37 г, 6,0 ммоль) и образовавшуюся реакцию смесь перемешивали в атмосфере азота при 120°C в течение 50 минут, затем охлаждали до комнатной температуры. *N,N*-диметилформамидный раствор разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub> и добавляли твердый NaCl (2 г) с последующей экстракцией хлороформом и этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали под вакуумом. Остаточный *N,N*-диметилформамид удаляли совместным выпариванием с толуолом (два раза). Оставшееся масло растворяли в хлороформе (10 мл) и добавляли треххлористый фосфор (3,0 г, 21,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут, и затем охлаждали до комнатной температуры. Смесь вливали в насыщенный водный раствор NaHCO<sub>3</sub>.

Образовался коричневый осадок, который отфильтровывали, а фильтрат (содержащий некоторое количество продукта) обрабатывали отдельно (см. ниже).

Твердое коричневое вещество растворяли в метаноле (150 мл) и фильтрованием удаляли нерастворимый остаток. Этот раствор концентрировали до коричневатого-желтого твердого вещества, которое суспендировали в этилацетате (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Желтое твердое вещество собирали фильтрованием и сушили, получая 1,28 г продукта.

К  $\text{NaHCO}_3$  раствору (фильтрат, см. выше) добавляли твердый  $\text{NaCl}$  (2 г) с последующими экстракциями хлороформом и этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали *под вакуумом*. Остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и метанола (5:1) в качестве элюента. Остаток суспендировали в этилацетате (15 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Твердое вещество фильтровали и сушили с образованием 90 мг указанного в заголовке соединения в форме основания в виде желтого твердого вещества. Суммарное количество полученного основания составило 1,37 г (выход 59%). Небольшое количество свободного основания (12 мг, 0,03 ммоль) растворяли в смеси метилхлорида и метанола (1:1) и обрабатывали 1М раствором  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире при  $0^\circ\text{C}$ . Образовавшиеся желтые кристаллы собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с образованием 13 мг указанного в заголовке соединения (выход 100%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMCO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10.52 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.81 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.70 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.04 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.86 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.62 (br s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.42 (br s, 4H); МС (ЭУ)  $m/z$  388 ( $\text{M}^+$ ), 390 ( $\text{M}^+ + 2$ ).

#### Пример 80

Гидрохлорид 5,6-дибром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-2-ола

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 79 с использованием 5,6-дибром-1,3-дигидро-индол-2-она. Основание (выход 27%) превращали в хлористоводородную соль. Соль очищали перекристаллизацией из смеси хлороформа, метанола и диэтилового эфира и кристаллы промывали диметилсульфоксидом (1 мл) с образованием указанного в заголовке соединения. Выход: 4%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.29 (s, 1H), 7.75 (d,  $J = 10$  Гц, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.47 (d,  $J = 10$  Гц, 1H), 7.21 (s, 1H), 3.72 (br s, 4H), 3.40 (s, 2H), 2.48 (br s, 4H).

#### Пример 81

Гидрохлорид 3-фтор-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-2-оксоиндолин-6-карбонитрила

2-Гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-6-карбонитрил (0,10 г, 0,3 ммоль) растворяли в смеси тетрагидрофурана и диоксана

(1:1, 16 мл) в атмосфере азота и перемешивали при -20°C в течение 5 минут. К этой смеси шприцом добавляли бис(триметилсилил)амид натрия (1М раствор в тетрагидрофуране, 0,30 мл, 0,3 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение 20 минут при температуре окружающей среды. Добавляли трифлат 1-фтор-2,4,6-триметилпиридиния (0,112 г, 0,33 ммоль) и реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение 16 минут. Под вакуумом удаляли растворитель, и остаток переносили в этилацетат и промывали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органическую фазу сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и упаривали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra, C<sub>8</sub>, 10 мкм, 19 x 300 мм, элюент: 0,05М NH<sub>4</sub>OAc буфер/ацетонитрил, 8:2 - 2:8), получая 50 мг желтовато-коричневого твердого вещества (выход 47%). Твердое вещество (40 мг, 0,11 ммоль) растворяли в смеси метиленхлорида и метанола (1:1) и обрабатывали 1М раствором HCl в диэтиловом эфире при 0°C. Образовавшиеся желтые кристаллы собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с образованием 18 мг указанного в заголовке соединения (выход 42%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 8.42 (s, 1H), 7.96 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.83 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.50 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.46 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.44 (s, 1H), 3.60 (br s, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.38 (br s, 4H); MS (ЭУ) m/z 353 (M<sup>+</sup> +1).

### Пример 82

#### Гидрохлорид 3-{5-[(4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрила

К суспензии гидрида натрия (0,09 г, 2,2 ммоль, 60%-ная дисперсия в масле, предварительно промытая гексаном) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл), охлажденной на ледяной бане, добавляли раствор 5-цианооксииндола (0,32 г, 2,0 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл). Смесь перемешивали в атмосфере азота в течение 20 минут и удаляли ледяную баню. По каплям добавляли 1-бензил-4-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]пиперазин (0,35 г, 1,0 ммоль), растворенный в *N,N*-диметилформамиде (4 мл) и смесь нагревали при 130°C в течение 40 минут. Растворитель выпаривали под вакуумом и остаток распределяли между метиленхлоридом и водным раствором NaHCO<sub>3</sub> (pH > 7). Смесь экстрагировали метиленхлоридом. Органические слои объединяли, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и под вакуумом удаляли растворитель. Неочищенный продукт



очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и этанола (20:1) в качестве элюента. Основание (120 мг) растворяли в смеси хлороформа и метанола и добавляли 1М раствор HCl в диэтиловом эфире (до рН, соответствующего кислой среде).. Образовавшийся осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром, получая 71 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 14%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11.15 (br s, 1H), 10.54 (br s, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.88-7.81 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 9, 2 Гц, 1H), 7.56-7.47 (m, 2H), 7.47-7.38 (m, 4H), 7.06 (d, J = 8 Гц, 1H), 4.40-4.28 (m, 2H), 3.83-3.66 (m, 2H), 3.23-3.04 (m, 4H), 3.04-2.88 (m, 2H); MS (ES) m/z 474 (M<sup>+</sup> +1).

### Пример 83

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-(5-[4-(3-метилбутил)пиперазин-1-ил]сульфонил)пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 82, с использованием 5-цианооксииндола и 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-(3-метилбутил)пиперазина. Выход: 5% указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11.15 (br s, 1H), 10.63 (br s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.94-7.81 (m, 1H), 7.73 (d, J = 9 Гц, 1H), 7.41 (d, J = 8 Гц, 1H), 7.05 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.82-3.67 (m, 2H), 3.62-3.34 (m, 2H), 3.20-2.92 (m, 6H), 1.64-1.46 (m, 3H), 0.86 (d, J = 6 Гц, 6H); MS (ES) m/z 454 (M<sup>+</sup> +1).

### Пример 84

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-[4-изопропилпиперазин-1-ил]сульфонил]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 82, с использованием 5-цианооксииндола и 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-изопропилпиперазина. Выход: 30% указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества: <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11.56 (br s, 1H), 10.68 (br s, 1H), 8.57 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.93-7.81 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 9, 2 Гц, 1H), 7.42 (dd, J = 8, 1 Гц, 1H), 7.06 (d, J = 8 Гц, 1H), 3.82-3.71 (m, 2H), 3.58-3.31 (m, 3H), 3.24-1.82 (m, 4H), 1.24 (d, J = 7 Гц, 6H); MS (ES) m/z 304 (M<sup>+</sup> +1).

### Пример 85

Гидрохлорид 3-[5-[4-этилпиперазин-1-ил]сульфонил]пиридин-2-ил]-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 82, с использованием 5-цианооксииндола и 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-этилпиперазина. Выход: 4% указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO-d6, 400 МГц)  $\delta$  11.15 (br s, 1H), 10.75 (br s, 1H), 8.56 (br s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93-7.82 (m, 1H), 7.73 (dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.41 (dd,  $J = 8$ , 1 Гц, 1H), 7.05 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.83-3.69 (m, 2H), 3.69-3.42 (m, 2H), 3.18-2.92 (m, 6H), 1.20 (t,  $J = 7.2$  Гц, 3H); МС (ES)  $m/z$  412 ( $M^+ + 1$ ).

### Пример 86

#### 3-[5-(Морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-пиридин-3-ил-1H-индол-2-ол

К раствору 3-[5-(морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-пиридин-3-ил-1H-индол-2-ола (200 мг, 0,6 ммоль) в этилацетате (60 мл) добавляли треххлористый фосфор (0,4 мл). Образовался осадок желтого цвета, и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, а затем разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$ . Водный слой экстрагировали двумя порциями этилацетата и одной порцией хлороформа. Органические слои объединяли, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (колонка: Xterra, 19 x 300 мм, элюент: вода/ацетонитрил (от 0:100 до 100:0)), получая 6 мг указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (выход 3%):  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO-d6, 400 МГц)  $\delta$  10.50 (br s, 1H), 8.92 (d,  $J = 2$  Гц, 1H), 8.49 (dd,  $J = 4$ , 1 Гц, 1H), 8.12-8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90-7.71 (m, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.43 (dd,  $J = 8$ , 5 Гц, 1H), 7.20 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.98 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.63-3.53 (m, 4H), 3.40-3.24 (m, 2H), 2.42-2.34 (m, 4H); МС (ES)  $m/z$  388 ( $M^+ + 1$ ).

### Пример 87

#### Гидрохлорид 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-тиен-2-ил-1H-индол-2-ола

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 86, с использованием 3-[5-(морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-тиен-2-ил-1H-индол-2-ола и треххлористого фосфора. Основание растворяли в смеси хлороформа и метанола (3:1) и добавляли 1М раствор  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире (до pH, соответствующего кислой среде). Образовавшийся осадок фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили. Выход: 9% указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO-d6, 400 МГц)  $\delta$

11.10 (br s, 1H), 10.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.02-7.90 (m, 1H), 7.85-7.62 (m, 2H), 7.54-7.46 (m, 1H), 7.46-7.37 (m, 1H), 7.18 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.15-7.06 (m, 1H), 6.92 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.03-3.89 (m, 2H), 3.84-3.51 (m, 2H), 3.39-3.28 (m, 2H), 3.16-3.05 (m, 2H); МС (ES)  $m/z$  392 ( $M^+ + 1$ ).

#### Пример 88

Гидрохлорид 5-(2-фурил)-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-2-ола

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 86, с использованием 5-(2-фурил)-3-[5-(морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-1H-индол-2-ола. Выход: 6% указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества:  $^1\text{H}$  ЯМР (DMCO- $d_6$ , 400 МГц)  $\delta$  10.26 (br s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03-7.94 (m, 1H), 7.83-7.71 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.30 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 6.98-6.86 (m, 2H), 6.59-6.53 (m, 1H), 4.31-4.10 (m, 2H), 4.16-3.85 (m, 2H), 3.85-3.70 (m, 2H), 3.39-3.26 (m, 2H), 3.17-3.01 (m, 2H); МС (ES)  $m/z$  376 ( $M^+ + 1$ ).

#### Пример 89

Гидрохлорид 3-(3-бром-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил)-5-нитро-1H-индол-2-ола

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 55, с использованием 5-нитрооксииндола и 1-[(5-бром-6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метилпиперазина. Очистка на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и метанола (8:2) в качестве элюента привела к указанному в заголовке соединению в форме основания:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ , 400 МГц)  $\delta$  8.78 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.24 (dd,  $J = 9, 2$  Гц, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.10 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.50 (t,  $J = 5$  Гц, 4H), 2.26 (s, 3H).

Основание растворяли в хлороформе и обрабатывали 5M раствором HCl в диэтиловом эфире. Гидрохлорид сушили под вакуумом и перекристаллизовывали из метанола, получая указанное в заголовке соединение. Выход: 9,5%.

#### Пример 90

Гидрохлорид 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-(трифторметил)-1H-индол-2-ола

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 55, с использованием 5-трифторметилоксииндола. Выход: 8%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400

МГц)  $\delta$  7.87 (s, 1H), 7.64 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.44 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.29 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.07 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.15 (s, 2H), 4.06-3.85 (m, 4H), 3.41-3.26 (m, 4H).

### Пример 91

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-6-карбонитрила

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 55, с использованием 6-цианооксииндола (1,5 экв.) и 1-(6-хлорпиридин-3-сульфонил)-4-метилпиперазина (1 экв., Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203). Очистка на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (76:23:1) в качестве элюента привела к указанному в заголовке соединению в форме основания. Основание растворяли в смеси ацетона, хлороформа и метанола и обрабатывали 5М раствором  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире. Гидрохлорид сушили, получая 24 мг указанного в заголовке соединения (выход: 5,1%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  14.87 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 10.21 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.73 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.38 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.23 (s, 1H), 3.81-3.67 (m, 2H), 3.57-3.38 (m, 2H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.77 (s, 3H).

### Пример 92

Гидрохлорид N-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]-6-(2-гидрокси-5-нитро-1H-индол-3-ил)никотинамида

К суспензии этилового эфира 6-(2-гидрокси-5-нитро-1H-индол-3-ил)никотиновой кислоты (100 мг, 0,30 ммоль) в толуоле (5 мл) добавляли 2-(аминометил)-1-этилпирролидин (78 мг, 0,61 ммоль) и смесь охлаждали до  $0^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. В течение 5 минут по каплям добавляли триметилалюминий (0,6 мл, 2М в гексане, 1,2 ммоль) и реакционную смесь нагревали до  $70^\circ\text{C}$  в течение ночи. Реакцию гасили водой и насыщенным водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  и экстрагировали хлороформом. Объединенные экстракты сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и под вакуумом выпаривали растворитель. Остаток очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (80:19:1) в качестве элюента. Фракции, содержащие продукт, собирали и упаривали под вакуумом и сушили при  $25^\circ\text{C}$  в вакуумном шкафу в течение ночи. Остаток растворяли в смеси метанола и хлороформа и обрабатывали 5М раствором  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире. Гидрохлорид сушили под

вакуумом, получая 30 мг указанного в заголовке соединения в виде оранжевого твердого вещества (выход 20%):  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  7.65 (s, 1H), 7.42 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.32 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.63 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 6.53 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 3.66-3.52 (m, 4H), 3.49-3.41 (m, 1H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.23-2.16 (m, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.87-1.86 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7$  Гц, 3H).

Следующие Примеры, 93-97, получали, как описано для Примера 92:

### Пример 93

Гидрохлорид 6-(2-гидрокси-5-нитро-1H-индол-3-ил)-N-(2-морфолин-4-илэтил)никотинамида

Исходное вещество: 4-(2-аминоэтил)морфолин. Образовавшийся гидрохлорид перекристаллизовывали из метанола. Выход: 4,1%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  7.70 (s, 1H), 7.52 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.45 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.78 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 6.64 (d,  $J = 8$  Гц, 1H), 4.05-3.75 (m, 4H), 3.65-3.62 (m, 2H), 3.50-3.20 (m, 6H).

### Пример 94

Гидрохлорид 6-(2-гидрокси-5-нитро-1H-индол-3-ил)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)никотинамида

Исходное вещество: 1-метил-4-(метиламино)пиперидин. Образовавшийся гидрохлорид перекристаллизовывали из метанола. Выход: 3,3%: МС (ES)  $m/z$  410 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

### Пример 95

Гидрохлорид 5-нитро-3-{5-[(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]карбонил}пиридин-2-ил}-1H-индол-2-ола

Исходное вещество: 4-(1-пирролидинил)пиперидин. Образовавшийся гидрохлорид перекристаллизовывали из метанола. Выход: 5,2%: МС (ЭУ, 70 eV)  $m/z$  (относительная интенсивность) 435 ( $\text{M}^+$ , 1), 298 (6), 282 (7), 207 (5), 174 (14), 154 (17), 124 (17), 110 (100), 98 (75), 84 (26), 70 (61), 52 (23).

### Пример 96

Гидрохлорид 3-(5-{[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил}пиридин-2-ил)-5-нитро-1H-индол-2-ола

Исходное вещество: 3-(диметиламино)пирролидин. Образовавшийся гидрохлорид перекристаллизовывали из метанола. Выход: 1,5%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{DMSO-d}_6$ , 400 МГц)  $\delta$  11.22 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.04 (dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.91

(dd,  $J = 9$ , 2 Гц, 1H), 7.73 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.05 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 4.05-3.83 (m, 2H), 3.82-3.70 (m, 2H), 3.66-3.54 (m, 1H), 2.80 (br s, 6H), 2.40-2.29 (m, 1H), 2.23-2.10 (m, 1H).

**Пример 97**

Гидрохлорид *N*-[2-(диметиламино)-1-метилэтил]-6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)никотинамида

Исходное вещество: 2-(диметиламино)-1-метилэтиламин. Выход: 3,2%:  $^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{D}_2\text{O}$ , 400 МГц)  $\delta$  7.85 (s, 1H), 7.60 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.47 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.84 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 6.64 (d,  $J = 9$  Гц, 1H), 4.51-4.40 (m, 1H), 3.27-3.12 (m, 2H), 2.88-2.77 (m, 6H), 1.25 (d,  $J = 9$  Гц, 1H).

**Пример 98**

Фумарат 6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)никотинамида

Раствор этилового эфира 6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)никотиновой кислоты (200 мг, 0,61 ммоль) в 2-пирролидин-1-ил-этиламин (1,5 мл) нагревали при 120°C в закрытом сосуде в течение 24 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и водным раствором  $\text{NaHCO}_3$  с последующей экстракцией хлороформом. Фазы разделяли и упаривали под вакуумом. Очистка на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (100:15:1,5) в качестве элюента привела к 90 мг указанного в заголовке соединению в форме основания (выход 37%). Основание превращали в фумарат по методике, описанной для Примера 103: МС (ES)  $m/z$  396 ( $\text{M}^+ + 1$ ).

**Пример 99**

Фумарат 3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-5-нитро-1*H*-индол-2-ола

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 92, с использованием этилового эфира 6-(2-гидрокси-5-нитро-1*H*-индол-3-ил)никотиновой кислоты (1 экв.), триметилалюминия (4 экв.), *N*-метилпиперазина (2 экв.) и бензола в качестве растворителя. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора  $\text{NH}_3$  (100:12:1,2) в качестве элюента. Выход: 69% указанного в заголовке соединения в форме основания. Основание

превращали в фумарат по методике, описанной для Примера 103: МС (ES)  $m/z$  382 ( $M^+ + 1$ ).

### Пример 100

5 Фумарат 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)никотинамида

10 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 98, с использованием этилового эфира 6-(2-гидрокси-5-циано-1*H*-индол-3-ил)никотиновой кислоты и 2-пирролидин-1-ил-этиламина. Выход: 13% указанного в заголовке соединения:  $^1\text{H}$  ЯМР (по основанию,  $\text{CDCl}_3$ , 300 МГц)  $\delta$  10.8 (br s, 1H), 8.80-8.52 (m, 2H), 8.18-7.86 (m, 3H), 7.35-7.18 (m, 1H), 6.98 (d,  $J = 7$  Гц, 1H), 6.55 (s, 15 1H), 3.60-3.35 (m, 2H), 2.83 (m, 6H), 1.80 (br s, 1H).

### Пример 101

20 Гидрохлорид 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-метил-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамида

25 К ледяному раствору 5-цианооксииндола (200 мг, 1,26 ммоль). в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли гидрид натрия (60 мг, 1,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 25 минут, после чего добавляли 6-хлор-*N*-метил-*N*-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамид (303 мг, 1 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 130°C в течение 1 часа, и затем 30 оставляли охлаждаться до комнатной температуры. Добавляли насыщенный водный раствор  $\text{NaHCO}_3$  (50 мл) и водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) и очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного 35 раствора  $\text{NH}_3$  (от 500:35:3,5 до 500:50:5) в качестве элюента. Растворители выпаривали под вакуумом, остаток перемешивали в этилацетате в течение ночи, фильтровали и сушили с образованием 160 мг указанного в заголовке 40 соединения в форме основания (выход 38%). Основание, растворенное в смеси хлороформа и метанола, обрабатывали раствором  $\text{HCl}$  в диэтиловом эфире с образованием указанного в заголовке соединения: МС (ES)  $m/z$  426 ( $M^+ + 1$ ).

### Пример 102

45 Фумарат 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-(диметиламино)этил]пиридин-3-сульфонамида

50

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 6-хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]пиридин-3-сульфонамида и 5-цианооксииндола. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:10:1) в качестве элюента, а затем еще один раз на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:7:0,7) в качестве элюента. Основание превращали в фумарат по методике, описанной для Примера 103: Выход: 20%: МС (ES) *m/z* 386 (M<sup>+</sup> +1).

#### Пример 103

Фумарат 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-этилпиридин-3-сульфонамида

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 6-хлор-*N*-[2-(диметиламино)этил]-*N*-этилпиридин-3-сульфонамида и 5-цианооксииндола. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:10:1) в качестве элюента: МС (ES) *m/z* 414 (M<sup>+</sup> +1). Основание растворяли в хлороформе (15 мл) и метаноле (2 мл) и добавляли фумаровую кислоту, растворенную в метаноле (2 мл). Добавляли диэтиловый эфир (20 мл) и образовавшийся осадок фильтровали и сушили с образованием указанного в заголовке соединения. Выход: 10%: МС (ES) *m/z* 414 (M<sup>+</sup> +1).

#### Пример 104

Фумарат 6-(5-циано-2-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-*N*-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-3-сульфонамида

Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 6-хлор-*N*-[(1-этилпирролидин-2-ил)метил]пиридин-3-сульфонамида и 5-цианооксииндола. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:18:1,8) в качестве элюента. Выход: 50%: МС (ES) *m/z* 426 (M<sup>+</sup> +1). Основание превращали в фумарат по методике, описанной для Примера 103.



**Пример 105****Фумарат 2-гидрокси-3-{5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила**

5 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метил-1,4-дiazепана и 5-цианооксииндола. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:15:1,5) в качестве элюента. Выход: 50%: MC (ES) *m/z* 412 (M<sup>+</sup> +1). Основание превращали в фумарат по методике, описанной для Примера 103.

**Пример 106****2-Гидрокси-3-[5-морфолин-4-илсульфонил]пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрил**

20 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 4-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]морфолина и 5-цианооксииндола. Реакционную смесь гасили водой и под вакуумом выпаривали растворители. Добавляли воду и фильтровали смесь. Твердое вещество промывали водой, метанолом, этилацетатом и диэтиловым эфиром с образованием указанного в заголовке соединения. Выход: 44%: MC (ES) *m/z* 385 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 107****Гидрохлорид 3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1H-индол-2-ола**

35 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метилпиперазина (Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) и 5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (50:3:0,3) в качестве элюента. Основание растворяли в смеси хлороформа и метанола и превращали в хлористоводородную соль с использованием 1M раствора HCl в диэтиловом эфире. Выход: 35% указанного в заголовке соединения: MC (ES) *m/z* 470 (M<sup>+</sup> +1).

**Пример 108**

Фумарат 3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-5-(1,3-тиазол-4-ил)-1H-индол-2-ола

5 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метилпиперазина (Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) и 5-(1,3-тиазол-4-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:7:0,7) в качестве элюента. Основание превращали в фумарат по методике, описанной для Примера 103: 10 Выход: 8% указанного в заголовке соединения: MC (ES) *m/z* 456 (M<sup>+</sup> +1). 15

**Пример 109**

3-{5-[(4-Метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-5-(1,3-оксазол-5-ил)-1H-индол-2-ол

20 Указанное в заголовке соединение получали, как описано для Примера 101, с использованием 1-[(6-хлорпиридин-3-ил)сульфонил]-4-метилпиперазина (Thunus L., *Annales Pharmaceutiques Francaises* 1977, 35, 197-203) и 5-(1,3-оксазол-5-ил)-1,3-дигидро-2H-индол-2-она. Неочищенный продукт очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа, метанола и концентрированного водного раствора NH<sub>3</sub> (100:10:1) в качестве элюента с последующим перетиранием в этилацетате. Выход: 1% указанного в заголовке соединения: MC (ES) *m/z* 441 (M<sup>+</sup> +1). 25 30

**Пример 110**

Гидрохлорид 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-нитро-1H-индол-2-ола

35 К суспензии гидроксида натрия (60%-ная дисперсия в масле, 0,048 г, 1,19 ммоль, предварительно промытая гексаном) в *N,N*-диметилформамиде (2,0 мл) добавляли 5-нитрооксииндол (0,185 г, 1,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 минут и добавляли 1-оксид 2-хлор-5-(морфолин-4-илметил)пиридина (0,16 г, 0,7 ммоль). 40 Образовавшуюся реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при 130°C в течение 30 минут. Растворитель удаляли под вакуумом и оставшееся масло очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и 45 50

метанола (10:1) в качестве элюента, получая *N*-оксид в качестве продукта. *N*-оксид растворяли в хлороформе (2 мл) и добавляли треххлористый фосфор (0,385 г, 2,80 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 30 минут, а затем экстрагировали насыщенным водным раствором NaHCO<sub>3</sub>. Органический слой сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали до желтовато-красного масла, которое очищали на колонне с силикагелем с использованием смеси хлороформа и метанола (10:1) в качестве элюента с образованием 10 мг указанного в заголовке соединения в форме свободного основания в виде желтого твердого вещества (выход 4%). Основание (10 мг, 0,028 ммоль) растворяли в смеси метилхлорида и метанола (1:1) и обрабатывали 1М раствором HCl в диэтиловом эфире при 0°C. Образовавшиеся желтовато-оранжевые кристаллы собирали фильтрованием и промывали диэтиловым эфиром с образованием 2 мг указанного в заголовке соединения (выход 16%): <sup>1</sup>H ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 400 МГц) δ 11.23 (s, 1H), 10.83 (br s, 1H), 8.36 (s, 2H), 8.10 (dd, *J* = 10, 2 Гц, 1H), 7.94 (dd, *J* = 9, 2 Гц, 1H), 7.87 (d, *J* = 10 Гц, 1H), 7.09 (d, *J* = 9 Гц, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.02 (d, *J* = 13 Гц, 2H), 3.77 (t, *J* = 12 Гц, 2H), 3.38 (d, *J* = 11 Гц, 2H), 3.14 (d, *J* = 10 Гц, 2H).

#### ФАРМАКОЛОГИЯ

*Определение АТФ конкуренции сцинтилляционным бесконтактным GSK3β анализом*

#### GSK3β сцинтилляционный бесконтактный анализ

Эксперименты по конкурентному ингибированию проводили в повторах с 10 различными концентрациями ингибиторов в планшетах для микротитрования с прозрачными донышками (Wallac, Finland). Биотинилированный пептидный субстрат, Биотин-Ala-Ala-Glu-Glu-Leu-Asp-Ser-Arg-Ala-Gly-Ser(PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>)-Pro-Gln-Leu (AstraZeneca, Lund), добавляли в конечной концентрации 1 мкМ в буфер для анализа, содержащий 1 мU рекомбинантной человеческой GSK3β (Dundee University, UK), 12мМ морфолинпропансульфо кислоты (МПСК), pH 7,0, 0,3 мМ ЭДТУК, 0,01% β-меркаптоэтанола, 0,004% Brij 35 (природный детергент), 0,5% глицерина и 0,5 мкг BSA/25 мкл. Реакцию инициировали добавлением 0,04 мкКю [<sup>γ</sup>-<sup>33</sup>P]АТФ (Amersham, UK) и немеченного АТФ в конечной концентрации 1 мкМ и объеме, составляющем 25 мкл. После инкубирования в течение 20 минут при комнатной температуре, каждую реакцию прерывали добавлением 25 мкл "стоп-

раствора”, содержащего 5 мМ ЭДТУК, 50 мкМ АТФ, 0,1% Triton X-100 и 0,25 мг бусинок, покрытых стрептавидином, для сцинтилляционного бесконтактного анализа (СБА) (Amersham, UK). Через 6 часов радиоактивность определяли в жидкостном сцинтилляционном счетчике (1450 MicroBeta TriLux, Wallac). Кривые ингибирования анализировали методом нелинейной регрессии с использованием GraphPad Prism, USA. Значение  $K_m$  АТФ для GSK3 $\beta$ , используемое для расчета констант ингибирования ( $K_i$ ) различных соединений, составляло 20 мкМ.

Были использованы следующие сокращения:

|                        |                                                        |
|------------------------|--------------------------------------------------------|
| МПСК                   | Морфолинпропансульфокислота                            |
| ЭДТУК                  | Этилендиаминтетрауксусная кислота                      |
| BSA                    | Бычий сывороточный альбумин                            |
| АТФ                    | Аденозинтрифосфат                                      |
| СБА                    | Сцинтилляционный бесконтактный анализ                  |
| GSK3                   | Гликоген-синтаза-киназа-3                              |
| MP-Карбонат            | Крупнопористый триэтиламмоний метилполистирол карбонат |
| PS-Диизопропилэтиламин | <i>N,N</i> -(Диизопропил)аминометилполистирол          |
| PS-Тиофенол            | 3-(3-Меркаптофенил)пропанамидометилполистирол          |
| PS-Изоцианат           | Полистирол метилизоцианат                              |

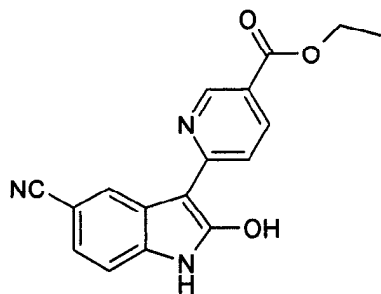
### Результаты

Типичные значения  $K_i$  для соединений по настоящему изобретению находятся в пределах от приблизительно 0,001 до приблизительно 10000 нМ. Другие значения  $K_i$  находятся в пределах от приблизительно 0,001 до приблизительно 1000 нМ. Дополнительные значения  $K_i$  находятся в пределах от приблизительно 0,010 нМ до приблизительно 300 нМ. Показатели активности соединений представлены в таблице 1.

Таблица 1

| Пример № | K <sub>i</sub> (нМ)<br>GSK3β | Пример № | K <sub>i</sub> (нМ)<br>GSK3β | Пример № | K <sub>i</sub> (нМ)<br>GSK3β |
|----------|------------------------------|----------|------------------------------|----------|------------------------------|
| 49       | 994                          | 78       | 12,8                         | 107      | 145                          |
| 50       | 895                          | 79       | 56,1                         | 108      | 29,4                         |
| 51       | 55,9                         | 80       | 30,2                         | 109      | 15,8                         |
| 52       | 30,7                         | 81 (16)  | 268                          | 110      | 9,29                         |
| 53       | 143                          | 82       | 166                          | С        | 32,0                         |
| 54       | 73,2                         | 83       | 3958                         |          |                              |
| 55       | 1250                         | 84       | 268,5                        |          |                              |
| 56       | 48,4                         | 85       | 367,1                        |          |                              |
| 57       | 22,6                         | 86       | 31,5                         |          |                              |
| 58       | 30,7                         | 87       | 49,3                         |          |                              |
| 59       | 112                          | 88       | 61,7                         |          |                              |
| 60       | 768,9                        | 89       | 196                          |          |                              |
| 61       | 114                          | 90       | 136                          |          |                              |
| 62       | 325                          | 91       | 26,6                         |          |                              |
| 63       | 215                          | 92       | 104                          |          |                              |
| 64       | 38,1                         | 93       | 47,6                         |          |                              |
| 65       | 421                          | 94       | 594                          |          |                              |
| 66       | 20,1                         | 95       | 49,3                         |          |                              |
| 67       | 145                          | 96       | 259                          |          |                              |
| 68       | 351                          | 97       | 126                          |          |                              |
| 69       | 127                          | 98       | 41,4                         |          |                              |
| 70       | 588                          | 99       | 31,3                         |          |                              |
| 71       | 120                          | 100      | 44,3                         |          |                              |
| 72       | 301                          | 101      | 116                          |          |                              |
| 73       | 63,8                         | 102      | 472                          |          |                              |
| 74       | 722                          | 103      | 686                          |          |                              |
| 75       | 92,4                         | 104      | 180                          |          |                              |
| 76       | 69,1                         | 105      | 178                          |          |                              |
| 77       | 60                           | 106      | 224                          |          |                              |

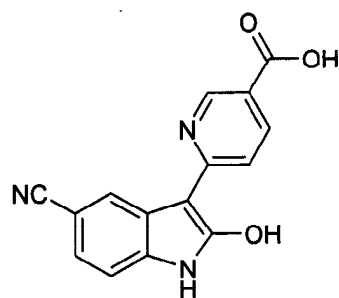
**Пример В: Этил-6-(5-циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)пиридин-3-карбоксилат**



15 К 2-оксо-1,3-дигидроиндол-5-карбонитрилу (0,48 г, 3,05 ммоль) в NMP (5,0 мл) в атмосфере аргона добавляли гидрид лития (51 мг, 6,10 ммоль, 95%). Смесь продували аргоном и по каплям добавляли этил-6-хлорпиридин-3-карбоксилат (0,85 г, 4,58 ммоль). Смесь нагревали при 50°C в течение 1 часа и добавляли дополнительное количество этил-6-хлорпиридин-3-карбоксилата (0,28 г, 1,53 ммоль). Смесь нагревали при 75°C в течение 3 часов и оставляли охлаждаться в течение ночи и выливали в смесь NH<sub>4</sub>Cl (нас.) и EtOAc. Водную фазу экстрагировали EtOAc и фильтровали. Желтый/оранжевый осадок (0,14 мг, 0,46 ммоль, 15%) сушили в вакуумной печи при 40°C в течение ночи.

25 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-*d*<sub>6</sub>) δ 8,73 (s, 1H), 7,96 (шир.s, 2H), 7,79 (d, 1H), 7,37 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,30 (t, 3H), МС (ИЭР) m/z 308 (M+1)

30 **Пример С: 6-(5-циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)пиридин-3-карбоновая кислота**



45 Раствор моногидрата LiOH (77 мг, 1,82 ммоль) в воде (1,5 мл) добавляли к этил-6-(5-циано-2-гидрокси-1H-индол-3-ил)пиридин-3-карбоксилату (140 мг, 0,46 ммоль) в ТГФ (2,5 мл) и EtOH (1,5 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4,5 часов и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ. Лиофилизация объединенных фракций

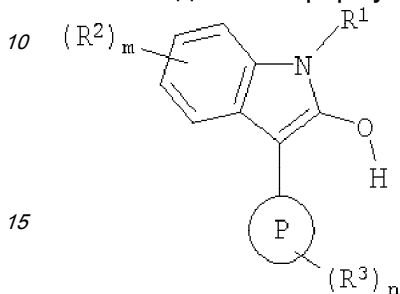
50

дала соединение, указанное в заголовке, в виде ярко-желтой ацетатной соли (14 мг, 0,050 ммоль, 11%).

<sup>1</sup>H ЯМР (MeOH-*d*<sub>4</sub>) δ 8,56 (d, 1H), 8,34 (dd, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,74 (d, 1H), 7,31 (dd, 1H), 7,11 (d, 1H), 1,91 (s, 3H), МС (ИЭР) *m/z* 278 (M-1)

Формула изобретения

1. Соединение формулы Ia:



(Ia)

где

P представляет собой пиридин или пиримидин;

R<sup>1</sup> представляет собой водород;

R<sup>2</sup> выбран из галогена, нитро, C<sub>0-6</sub>алкилгетероарила, (CO)OR<sup>4</sup>,

трифторметила, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь;

R<sup>6</sup> представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть ненасыщенной и может быть замещена одним заместителем, выбранным из W;

m равно 0, 1 или 2;

R<sup>3</sup> выбран из CO(OR<sup>4</sup>), C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,

OC<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>;

n равно 1 или 2;

R<sup>4</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила;

R<sup>5</sup> выбран из

водорода, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкилC<sub>3-6</sub>циклоалкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, C<sub>0-6</sub>алкилгетероарила

и C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y; и где любой C<sub>1-6</sub>алкил, указанный в определении R<sup>2</sup>-R<sup>5</sup>, может быть замещен одной или более чем одной группой Z;

R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O;

W и Z независимо выбраны из галогена, CN, OR<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, трифторметила, трифторметокси, 5-членной гетероциклической группы, содержащей один гетероатом, независимо выбранный из N, причем данная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y;

Y выбран из оксо, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>,

фенила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, где фенильная и C<sub>0-6</sub>алкиларильная группы могут быть возможно замещены нитро, трифторметилом;

$R^{16}$  и  $R^{17}$  независимо выбраны из водорода и  $C_{1-6}$ алкила, или где  $R^{16}$  и  $R^{17}$  вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один гетероатом, выбранный из N;

в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

5 2. Соединение по п. 1, где P представляет собой пиридин.

3. Соединение по любому из пп. 1 и 2, где  $R^5$  представляет собой  $C_{1-6}$ алкил $NR^{14}R^{15}$ ;

10  $R^4$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила, или где  $R^4$  и  $R^5$  вместе могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y;

и где  $R^{14}$  и  $R^{15}$  вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O;

15 Y выбран из  $C_{1-6}$ алкила,  $C_{0-6}$ алкиларила,  $NR^{16}R^{17}$ , фенила, где фенил может быть возможно замещен нитрогруппой и трифторметилом;

где  $R^{16}$  и  $R^{17}$  вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один гетероатом, выбранный из N.

20 4. Соединение по любому из пп. 1 и 2, где P представляет собой пиридин;  $R^2$  представляет собой CN;  $R^3$  представляет собой  $C_{0-6}$ алкил $NR^4R^5$ ; где  $R^4$  и  $R^5$  вместе могут образовывать 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O.

5. Соединение по п. 4, где  $R^4$  и  $R^5$  вместе могут образовывать 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O.

25 6. Соединение по п. 1, которое представляет собой

2-Гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрил;

2-Гидрокси-3-[6-(2-морфолин-4-илэтокси)пиримидин-4-ил]-1H-индол-5-карбонитрил;

30 3-(5-{3-(Диметиламино)пирролидин-1-ил}метил)пиридин-2-ил)-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил;

2-Гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперидин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрил;

3-[5-(Азетидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-2-гидрокси-1H-индол-5-карбонитрил;

2-Гидрокси-3-[5-(пиперидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрил;

35 3-[5-(Морфолин-4-илкарбонил)пиридин-2-ил]-5-нитро-1H-индол-2-ол;

2-Гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илсульфонил)пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрил; в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

7. Соединение по п. 1, которое представляет собой

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{4-[(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

40 Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

45 Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-(пирролидин-1-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-{5-[(4-пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил]метил]пиридин-2-ил}-1H-индол-5-карбонитрила;

50 Гидрохлорид 3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-2-ола;

Гидрохлорид 6-хлор-3-{5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил}-1H-индол-2-ола;

Гидрохлорид 6-бром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-2-ола;

Гидрохлорид 5-бром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1H-индол-2-ола;



Гидрохлорид 3-фтор-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-2-оксоиндолин-6-карбонитрила;

Гидрохлорид 3-[5-[(4-бензилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-2-гидрокси-1Н-индол-5-карбонитрила;

5 Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-[(4-изопропилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорид 3-[5-[(4-этилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-2-гидрокси-1Н-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорид 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-тиен-2-ил-1Н-индол-2-ола;

10 Гидрохлорид 5-(2-фурил)-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1Н-индол-2-ола;

Гидрохлорид 3-[3-бром-5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-нитро-1Н-индол-2-ола;

Гидрохлорид 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-(трифторметил)-1Н-индол-2-ола;

15 Гидрохлорид 6-(2-гидрокси-5-нитро-1Н-индол-3-ил)-N-(2-морфолин-4-илэтил)никотинамида;

Гидрохлорид 6-(2-гидрокси-5-нитро-1Н-индол-3-ил)-N-метил-N-(1-метилпиперидин-4-ил)никотинамида;

Гидрохлорид 5-нитро-3-[5-[(4-пирролидин-1-илпиперидин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил]-1Н-индол-2-ола;

20 Гидрохлорид 3-(5-[[3-(диметиламино)пирролидин-1-ил]карбонил]пиридин-2-ил)-5-нитро-1Н-индол-2-ола;

Фумарат 6-(2-гидрокси-5-нитро-1Н-индол-3-ил)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)никотинамида;

Фумарат 6-(5-циано-2-гидрокси-1Н-индол-3-ил)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)никотинамида;

25 Гидрохлорид 6-(5-циано-2-гидрокси-1Н-индол-3-ил)-N-метил-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамида;

Фумарат 2-гидрокси-3-[5-[(4-метил-1,4-дiazепан-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорид 3-[5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-(2-метил-1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индол-2-ола;

30 Фумарат 3-[5-[(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индол-2-ола;

Гидрохлорид 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-нитро-1Н-индол-2-ола;

или в форме другой фармацевтически приемлемой соли или ее свободного основания.

8. Соединение по п. 1, которое представляет собой

35 2-Гидрокси-3-[5-[(4-фенилпиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрил в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

9. Соединение по п. 1, которое представляет собой 2-Гидрокси-3-[5-[(4-[2-нитро-4-(трифторметил)фенил]пиперазин-1-ил)метил]пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрил в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

40 10. Соединение по п. 1, которое представляет собой

2-Гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрил в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

11. Соединение по п. 1, которое представляет собой

45 3-[5-(Морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-пиридин-3-ил-1Н-индол-2-ол в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

12. Соединение по п. 1, которое представляет собой

3-[5-[(4-Метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-(1,3-оксазол-5-ил)-1Н-индол-2-ол в форме свободного основания или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Соединение по п. 1, которое представляет собой

50 Гидрохлорид 6-(5-циано-2-гидрокси-1Н-индол-3-ил)-N-(2-пирролидин-1-илэтил)пиридин-3-сульфонамида;

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1Н-индол-5-карбонитрила;

Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1Н-индол-6-карбонитрила;

Гидрохлорид 5,6-дибром-3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-1Н-индол-2-ола;

5 Гидрохлорид 2-гидрокси-3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-1Н-индол-6-карбонитрила;

Фумарат 3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)карбонил]пиридин-2-ил]-5-нитро-1Н-индол-2-ола;

Фумарат 3-[5-(4-метилпиперазин-1-ил)сульфонил]пиридин-2-ил]-5-(1,3-тиазол-4-ил)-1Н-индол-2-ола;

Гидрохлорид 3-[5-(морфолин-4-илметил)пиридин-2-ил]-5-нитро-1Н-индол-2-ола;

10 или в форме другой фармацевтически приемлемой соли или свободного основания.

14. Соединение по п. 1, обладающее ингибирующим эффектом по отношению к гликоген-синтазе-киназе-3.

15. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующим эффектом по отношению к гликоген-синтазе-киназе-3, содержащая в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп. 1-13 вместе с фармацевтически приемлемыми носителями или разбавителями.

16. Применение соединения по любому из пп. 1-13 в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения состояний, связанных с гликоген-синтазой-киназой-3.

20 17. Применение соединения по любому из пп. 1-13 в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения когнитивных расстройств.

18. Применение соединения по любому из пп. 1-13 в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения деменции, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, лобно-височной деменции Паркинсоновского типа, комплекса острова Гуам амиотрофического бокового склероза и деменции при болезни Паркинсона (Parkinson dementia complex of Guam), СПИД-деменции, болезней, связанных с патологиями нейрофибриллярных узлов, и деменции боксеров.

19. Применение соединения по п. 18, где болезнь представляет собой болезнь Альцгеймера.

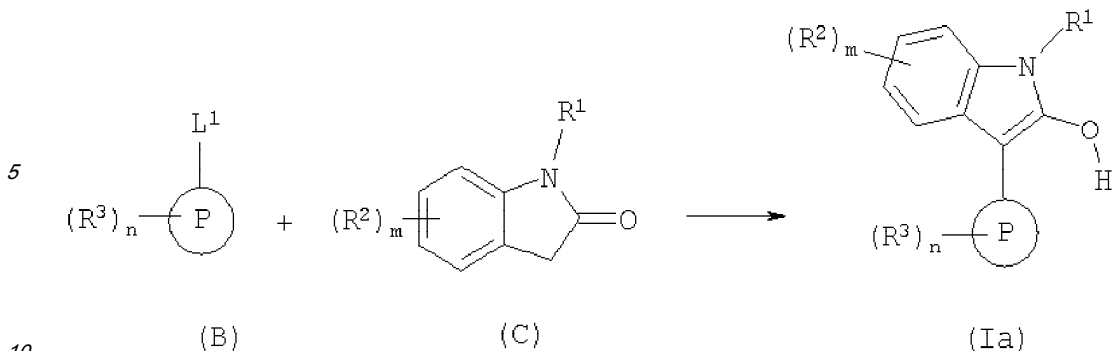
30 20. Применение соединения по любому из пп. 1-13 в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения бокового амиотрофического склероза, кортикобазальной дегенерации, синдрома Дауна, болезни Хантингтона, постэнцефалитического паркинсонизма, прогрессирующего супрануклеарного паралича, болезни Пика, болезни Ниманна-Пика, удара, травмы головы и других хронических нейродегенеративных заболеваний, биполярной болезни, аффективных расстройств, депрессии, шизофрении и выпадения волос.

21. Применение соединения по п. 20, где болезнь представляет собой биполярную болезнь.

22. Применение соединения по п. 20, где болезнь представляет собой шизофрению.

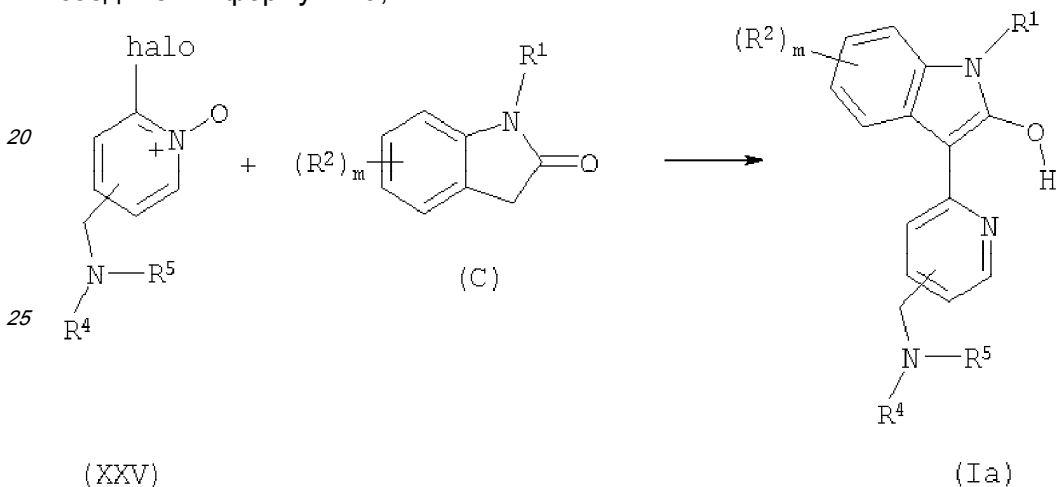
40 23. Применение соединения по любому из пп. 1-13 в производстве лекарственного средства для предупреждения и/или лечения преддементных состояний, мягкого ухудшения когнитивных функций, возрастного ослабления памяти, возрастного когнитивного ухудшения, ухудшения когнитивных функций без деменции (cognitive impairment no dementia), мягкого когнитивного ухудшения, мягкого нейрокогнитивного ухудшения, старческой забывчивости, ухудшения памяти и когнитивного ухудшения, сосудистой деменции, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции и андрогенной алопеции.

45 24. Способ получения соединения формулы Ia по п. 1, при котором: соединение формулы B, где L<sup>1</sup> представляет собой уходящую группу, такую как галоген, например, фтор, хлор или бром, и R, R<sup>3</sup>, n являются такими, как определено в п. 1, подвергают взаимодействию с соединением формулы C, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и m являются такими, как определено в п. 1, с  
50 образованием соединения формулы Ia;



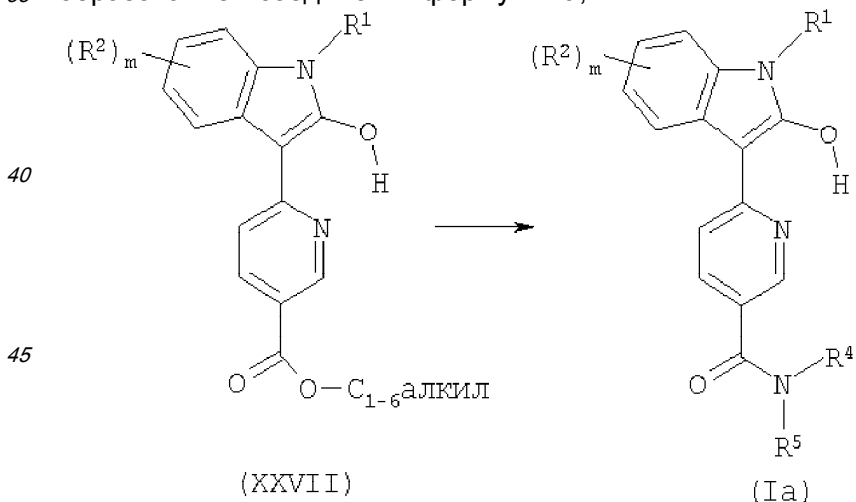
в соответствующем растворителе при температуре между 10 и 150°C.

25. Способ получения соединения формулы Ia по п.1, при котором соединение формулы XXV, где halo представляет собой галоген, например, фтор, хлор или бром, и R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> являются такими, как определено в п.1, подвергают взаимодействию с соединением формулы C, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и m являются такими, как определено в п.1, с образованием соединения формулы Ia;



в соответствующем растворителе при температуре между 10 и 150°C.

26. Способ получения соединения формулы Ia по п.1, при котором соединение формулы XXVII, где R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> и m являются такими, как определено в п.1, подвергают взаимодействию с соответствующим амином HNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, где R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> являются такими, как определено в п.1, с образованием соединения формулы Ia;

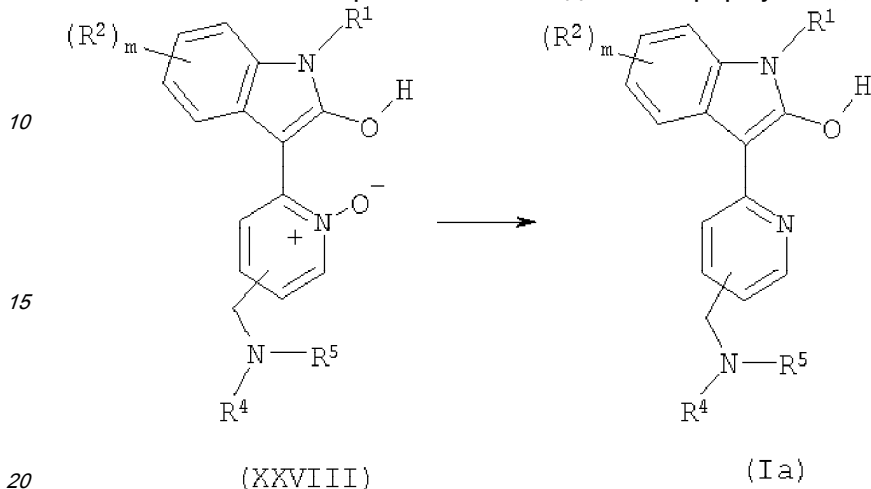


50 осуществляемому:

1) путем взаимодействия соединения формулы XXVII с соответствующим амином R<sup>4</sup>R<sup>5</sup>NH в подходящем растворителе в присутствии подходящего реагента при температуре реакции между 0°C и температурой образования флегмы, или

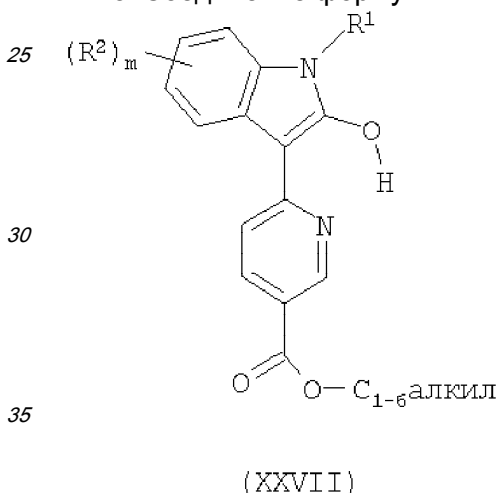
2) путем взаимодействия соединения формулы XXVII с соответствующим амином  $R^4R^5NH$  без растворителя или в подходящем растворителе, с подходящим основанием или без него при температуре между  $-20$  и  $+150^\circ C$ .

27. Способ получения соединения формулы Ia по п. 1, при котором N-оксид в соединении формулы XXVIII, где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  и  $m$  являются такими, как определено в п. 1, восстанавливают с образованием соединения формулы Ia;



с использованием подходящего реагента в подходящем растворителе при температуре между  $0$  и  $+100^\circ C$ .

28. Соединение формулы XXVII



где  $R^1$  представляет собой водород;  $R^2$  выбран из галогена, нитро, трифторметила,  $OC_{1-6}$ алкил,  $NR^4R^5$ ,  $C_{0-6}$ алкилциано,  $C_{0-6}$ алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>,  $C_{0-6}$ алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы  $X^1R^6$ , где  $X^1$  представляет собой прямую связь,

$R^4$  выбран из водорода,  $C_{1-6}$ алкила;

$R^5$  выбран из  $C_{1-6}$ алкилNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> или  $R^4$  и  $R^5$  вместе могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y; и где любой  $C_{1-6}$ алкил, указанный в определении  $R^2$ - $R^5$ , может быть замещен одной или более чем одной группой Z;

$R^6$  представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть ненасыщенной и может быть замещена одним заместителем, выбранным из W;  $m$  равно 0, 1 или 2;

$R^{14}$  и  $R^{15}$  вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O;

W и Z независимо выбраны из галогена, CN, OR<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, трифторметила, трифторметокси, 5-членной гетероциклической группы, содержащей один гетероатом, независимо выбранный из N, причем данная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y;

5 Y выбран из оксо, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, фенила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, где фенильная и C<sub>0-6</sub>алкиларильная группы могут быть возможно замещены нитро, трифторметилом;

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила, или где R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один гетероатом, 10 выбранный из N.

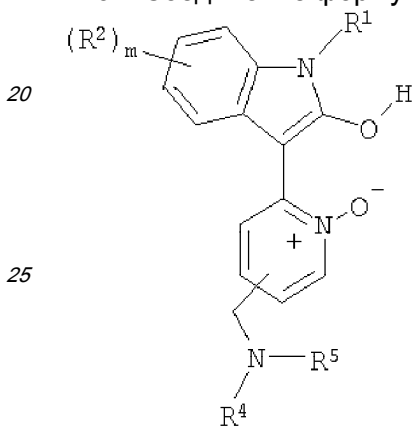
29. Соединение по п.28, где R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> выбран из нитро и циано; m равно 1.

30. Соединение по п.28, которое представляет собой

Этил-6-(2-гидрокси-5-нитро-1H-индол-3-ил)никотинат;

15 Этил-6-(2-гидрокси-5-циано-1H-индол-3-ил)никотинат, в форме свободного основания или его соли.

31. Соединение формулы XXVIII



30

(XXVIII)

где R<sup>1</sup> представляет собой водород;

R<sup>2</sup> выбран из галогена, нитро, трифторметила,

35 OS<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилциано, C<sub>0-6</sub>алкилCONR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкил(SO<sub>2</sub>)NR<sup>4</sup>R<sup>5</sup>, C<sub>0-6</sub>алкилNR<sup>4</sup>R<sup>5</sup> и группы X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где

X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь,

R<sup>4</sup> выбран из водорода, C<sub>1-6</sub>алкила;

40 R<sup>5</sup> выбран из C<sub>1-6</sub>алкилNR<sup>14</sup>R<sup>15</sup> или R<sup>4</sup> и R<sup>5</sup> вместе могут образовывать 4-, 5-, 6- или 7-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O, где указанная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y;

и где любой C<sub>1-6</sub>алкил, указанный в определении R<sup>2</sup> - R<sup>5</sup>, может быть замещен одной или более чем одной группой Z;

45 R<sup>6</sup> представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S, причем данная гетероциклическая группа может быть ненасыщенной и может быть замещена одним заместителем, выбранным из W;

m равно 0, 1 или 2;

50 R<sup>14</sup> и R<sup>15</sup> вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один или более чем один гетероатом, независимо выбранный из N и O;

W и Z независимо выбраны из галогена, CN, OR<sup>16</sup>, C<sub>1-6</sub>алкила, трифторметила, трифторметокси, 5-членной гетероциклической группы, содержащей один гетероатом,

независимо выбранный из N, причем данная гетероциклическая группа может быть возможно замещена группой Y;

Y выбран из оксо, галогена, C<sub>1-6</sub>алкила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>, фенила, C<sub>0-6</sub>алкиларила, где фенильная и C<sub>0-6</sub>алкиларильная группы могут быть возможно

5 замещены нитро, трифторметилом;

R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> независимо выбраны из водорода и C<sub>1-6</sub>алкила, или где R<sup>16</sup> и R<sup>17</sup> вместе могут образовывать 5-членную гетероциклическую группу, содержащую один гетероатом, выбранный из N.

10 32. Соединение по п.31, где R<sup>1</sup> представляет собой водород; R<sup>2</sup> представляет собой группу X<sup>1</sup>R<sup>6</sup>, где X<sup>1</sup> представляет собой прямую связь; R<sup>6</sup> представляет собой 5- или 6-членную гетероциклическую группу, содержащую один или два гетероатома, независимо выбранные из N, O и S; m равно 1.

33. Соединение по п.33, которое представляет собой:

15 3-[5-(Морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-пиридин-3-ил-1H-индол-2-ол;  
3-[5-(Морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-5-тиен-2-ил-1H-индол-2-ол;  
5-(2-Фурил)-3-[5-(морфолин-4-илметил)-1-оксидопиридин-2-ил]-1H-индол-2-ол;  
в форме свободного основания или его соли.

20

25

30

35

40

45

50