



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21)(22) Заявка: **2008105807/04**, **08.08.2006**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**08.08.2006**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:  
**15.08.2005 US 60/708,315**

(43) Дата публикации заявки: **27.09.2009** Бюл. № 27

(45) Опубликовано: **20.09.2011** Бюл. № 26

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: **WO 2004/009548 A**, **29.01.2004. WO**  
**2004/074243 A2**, **02.09.2004. RU 2004139099 A**,  
**10.06.2005. EA 200300528 A1**, **30.10.2003.**

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **17.03.2008**

(86) Заявка РСТ:  
**US 2006/030965 (08.08.2006)**

(87) Публикация заявки РСТ:  
**WO 2007/021711 (22.02.2007)**

Адрес для переписки:  
**190000, Санкт-Петербург, ВОХ-сервис 1125,  
ООО "ПАТЕНТИКА", М.И.Ниловой**

(72) Автор(ы):

**ЭЛОКДАХ Хасан Махмуд (US),  
ГРИНФИЛД Александр Алексей (US),  
ЛЬЮ Кевин (US),  
МАКДЕВИТ Роберт Эммет (US),  
МАКФАРЛЭЙН Джеральдин Рут (US),  
ГРОСАНУ Кристина (US),  
ЛО Дженифер Ребекка (US),  
ЛИ Янфанг (US),  
РОБИЧАУД Альберт Джен (US),  
БЕРНОТАС Рональд Чарльз (US)**

(73) Патентообладатель(и):

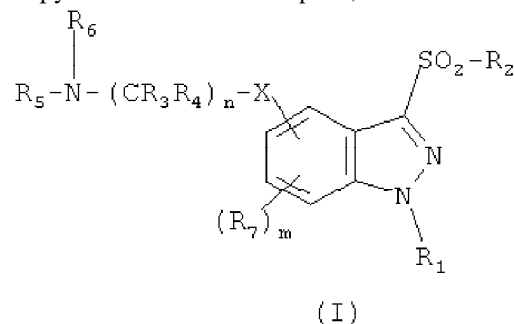
**ВАЙЕТ (US)**

**(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ЗАМЕЩЕННОГО-3-СУЛЬФОНИЛИНДАЗОЛА В КАЧЕСТВЕ  
ЛИГАНДОВ 5-ГИДРОКСИТРИПТАМИНА-6**

(57) Реферат:

В настоящем изобретении предложено соединение формулы I, в котором радикалы и группы имеют значения, указанные в формуле изобретения. Данные соединения являются лигандами 5-гидрокситриптамина-6 (5-HT<sub>6</sub>) и могут найти применение для лечения нарушения центральной нервной системы, которое связано с 5-HT<sub>6</sub> рецептором или на которое 5-HT<sub>6</sub> рецептор оказывает влияние. Изобретение относится также к фармацевтической композиции и способу лечения указанных

нарушений. 4 н. и 15 з.п. ф-лы, 13 табл.



(I)



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

*C07D 231/56* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*A61K 31/416* (2006.01)*A61P 25/28* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008105807/04, 08.08.2006**(24) Effective date for property rights:  
**08.08.2006**

Priority:

(30) Priority:  
**15.08.2005 US 60/708,315**(43) Application published: **27.09.2009 Bull. 27**(45) Date of publication: **20.09.2011 Bull. 26**(85) Commencement of national phase: **17.03.2008**(86) PCT application:  
**US 2006/030965 (08.08.2006)**(87) PCT publication:  
**WO 2007/021711 (22.02.2007)**Mail address:  
**190000, Sankt-Peterburg, VOKh-servis 1125,  
OOO "PATENTIKA", M.I.Nilovoj**

(72) Inventor(s):

**EhLOKDAKh Khasan Makhmud (US),  
GRINFIL'D Aleksandr Aleksey (US),  
L'Ju Kevin (US),  
MAKDEVIT Robert Ehmmet (US),  
MAKFARLEhJN Dzheral'din Rut (US),  
GROSANU Kristina (US),  
LO Dzhenifer Rebekka (US),  
LI Janfang (US),  
ROBICHAUD Al'bert Dzhen (US),  
BERNOTAS Ronal'd Charl'z (US)**

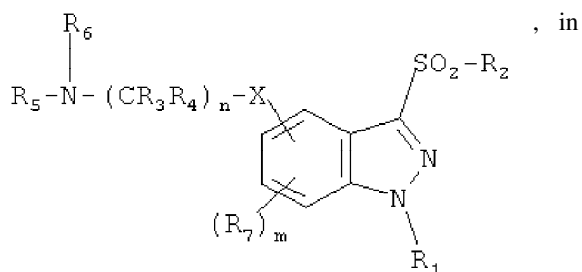
(73) Proprietor(s):

**VAJET (US)**(54) **DERIVATIVES OF SUBSTITUTED 3-SULPHONYLINDAZOLE AS 5-HYDROXYTRYPTAMINE-6 LIGANDS**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: invention discloses a compound of formula I



(I)

which radicals and groups are described in the claims. Said compounds are 5-hydroxytryptamine-6 (5-HT<sub>6</sub>) ligands and can be used to treat central nervous system disorders associated with or influenced by the 5-HT<sub>6</sub> receptor. The invention also relates to a pharmaceutical composition and a method of treating said disorders.

EFFECT: high efficiency of using said derivatives.

19 cl, 13 tbl, 204 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

## УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

5 Серотониновые (5-гидрокситриптаминовые) (5-НТ) рецепторы играют  
важную роль в осуществлении многих физиологических и поведенческих  
функций у людей и животных. Эти функции реализуются через различные 5-НТ  
10 рецепторы, расположенные по всему телу. В настоящее время насчитывается  
примерно пятнадцать различных подтипов 5-НТ рецепторов человека, которые  
были клонированы, при этом роль многих из них в человеческом организме  
хорошо известна. Одним из недавно идентифицированных подтипов 5-НТ  
15 рецепторов является 5-НТ6 рецептор, впервые клонированный из ткани крыс в  
1993 году (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *molecular  
Pharmacology* 1993, 43, 320-327) и впоследствии из ткани человека (Kohen, R.;  
20 Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of  
Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). Этот рецептор представляет собой  
сопряжённый с G-белком рецептор (GPCR), положительно связанный с  
25 аденилатциклазой (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz,  
L.; Leurs, R.; Schwartz, J-C. *Biochemical Biophysical Research Communications*  
1993, 193, 268-276). Этот рецептор обнаружен преимущественно лишь в  
30 различных участках центральной нервной системы (ЦНС), как у крыс, так и у  
человека. Исследования *in situ* гибридизации 5-НТ6 рецептора в мозге крысы с  
применением мРНК показывают, что местами основной локализации указанного  
35 рецептора являются области проекции 5-НТ, в том числе полосатое тело,  
прилежащее ядро, обонятельный бугорок и гиппокампальное образование

(Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

5 Существует много потенциальных возможностей терапевтического  
применения лигандов 5-HT<sub>6</sub> для лечения человека, основанных на прямых  
эффектах и имеющихся данных научных исследований. Эти исследования  
10 предоставляют информацию, в том числе, о локализации данного рецептора,  
аффинности лигандов с известной активностью *in vivo*, а также результаты  
различных исследований на животных, проведенных на данный момент  
(Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS &*  
15 *Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79).

Одним из терапевтических применений модуляторов функции 5-HT<sub>6</sub>  
рецептора является их применение для улучшения когнитивной способности и  
20 улучшение памяти у людей при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера.  
Высокие содержания рецептора, обнаруженные в важных структурах переднего  
мозга, в том числе, хвостатом ядре/путамене, гиппокампусе, прилежащем ядре  
и коре головного мозга, указывают на роль данного рецептора в функции  
25 памяти и когнитивной способности, поскольку эти участки, как известно, играют  
очень важную роль в функции памяти (Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.;  
Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S.  
30 *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). Возможность применения для улучшения  
когнитивной способности подтверждается способностью известных лигандов 5-  
HT<sub>6</sub> рецептора улучшать холинергическую передачу (Bentley, J. C.; Boursson, A.;  
35 Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of*  
*Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Проведенные исследования показали,  
что известный селективный антагонист 5-HT<sub>6</sub> существенно повышал уровень  
40 глутамата и аспартата в лобной коре, не повышая при этом уровень  
норадреналина, допамина или 5-НТ. Такое селективное повышение  
содержания нейрхимических соединений, которые, как известно, влияют на  
память и когнитивную способность, указывает на роль лигандов 5-HT<sub>6</sub> в  
45 когнитивной способности (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of*  
*Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). В ходе исследований памяти и обучаемости,



проводимых на животных с применением известного селективного антагониста 5-HT<sub>6</sub>, были обнаружены положительные эффекты (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680). Полученный  
5 результат был подтвержден в ходе более поздних исследований на нескольких дополнительных животных моделях когнитивной способности и памяти, в том числе, на новой модели распознавания объекта (object discrimination model)  
10 (King, M. V.; Sleight, A. J.; Wooley, M. L.; Topham, I. A.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Neuropharmacology* 2004, 47(2), 195-204 и Wooley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; Fone, K. C. F. *Psychopharmacology*, 2003, 170(4), 358-367) и на  
15 модели водного лабиринта (Rogers, D. C.; Hagan, J. J. *Psychopharmacology*, 2001, 158(2), 114-119 и Foley, A. G.; Murphy, K. J.; Hirst, W. D.; Gallagher, H. C.; Hagan, J. J.; Upton, N.; Walsh, F. S.; Regan, C. M. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(1), 93-100).

Сопутствующим терапевтическим применением лигандов 5-HT<sub>6</sub> является их применение для лечения синдрома дефицита внимания (ADD, также  
известного как синдром дефицита внимания с гиперактивностью или ADHD) у  
25 детей и взрослых. Поскольку антагонисты 5-HT<sub>6</sub> усиливают активность нигростриарного допаминового пути, и поскольку ADHD связывают с нарушениями в хвостатом ядре (Ernst, M; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), антагонисты 5-  
30 HT<sub>6</sub> ослабляют расстройства, связанные с дефицитом внимания.

Ранние исследования, направленные на изучение аффинности различных  
35 лигандов ЦНС с известным терапевтическим применением или сильным структурным сходством с известными лекарственными препаратами свидетельствуют о возможности применения лигандов 5-HT<sub>6</sub> при лечении шизофрении и депрессии. Например, клозапин (эффективное клиническое  
40 антипсихотическое средство) обладает высокой аффинностью по отношению к подтипу рецептора 5-HT<sub>6</sub>. Некоторые клинические антидепрессанты также обладают высокой аффинностью к этому рецептору и, кроме того, выступают в  
45 качестве антагонистов (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology u Toxicology* 2000, 40, 319-334).

Кроме того, недавние исследования *in vivo* на крысах показали, что модуляторы 5-НТ<sub>6</sub> можно применять при лечении двигательных расстройств, в том числе эпилепсии (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P и Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).

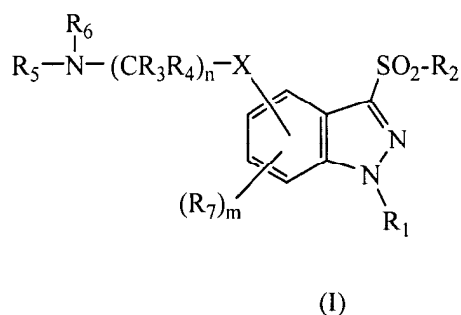
Таким образом, задачей настоящего изобретения является обеспечение соединений, которые можно применять в качестве терапевтических препаратов при лечении различных нарушений центральной нервной системы, связанных с 5-HT<sub>6</sub> рецептором, или нарушений центральной нервной системы, на которые 5-HT<sub>6</sub> рецептор оказывает воздействие.

Еще одной задачей настоящего изобретения является обеспечение терапевтических способов и фармацевтических составов, которые можно применять для лечения нарушений центральной нервной системы, связанных с 5-HT<sub>6</sub> рецептором или нарушений центральной нервной системы, на которые 5-HT<sub>6</sub> рецептор оказывает воздействие.

Особенностью данного изобретения является то, что предложенные соединения можно применять для дальнейшего исследования 5-HT<sub>6</sub> рецептора.

### **КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

В настоящем изобретении предложен 3-сульфонилиндазол формулы I



где

X представляет собой O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>Z, CO, CONR или NRCO;

Y представляет собой O, S или NR;

Z представляет собой CO;

5 n представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5 или 6, если X представляет собой CH<sub>2</sub>;

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5 или 6, если X представляет собой CH<sub>2</sub>Z, CO или NRCO;

10 n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, если X представляет собой O, S, NR, CH<sub>2</sub>Y или CONR;

15 R представляет собой H или алкильную группу, которая может содержать заместители;

20 R<sub>1</sub> представляет собой H или алкильную, циклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

25 R<sub>2</sub> представляет собой алкильную, циклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители, или бициклическую или трициклическую систему, содержащую от 8 до 13 атомов, которая может дополнительно  
30 содержать заместители, при этом указанная система содержит атом N в мостиковом положении и может дополнительно содержать 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

каждый из R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> представляет собой независимо H или возможно замещенную алкильную группу;

35 каждый из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляет собой независимо H или алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную, циклогетероалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может  
40 дополнительно содержать заместители, или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать возможно замещенный цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, который может  
45 дополнительно содержать гетероатом, выбранный из O, N или S;

R<sub>7</sub> представляет собой H, галоген, CN, OR<sub>8</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> или алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную,

циклогетероалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 или 3;

R<sub>8</sub> представляет собой H, COR<sub>12</sub> или алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

R<sub>9</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

каждый из R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> представляет собой независимо H или возможно замещенную алкильную группу; и

R<sub>12</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> алкильную, циклоалкильную, циклогетероалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители; или

стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

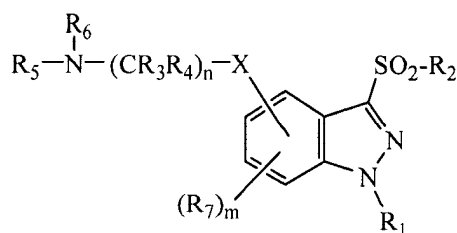
В настоящем изобретении также предложены способы и составы, которые можно применять для терапевтического лечения нарушений центральной нервной системы, связанных с 5-HT<sub>6</sub> рецептором или нарушений центральной нервной системы, на которые 5-HT<sub>6</sub> рецептор оказывает воздействие.

## **ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Рецептор 5-гидрокситриптами-6 (5-HT<sub>6</sub>) был идентифицирован с помощью молекулярного клонирования. Способность данного рецептора связываться с большим количеством терапевтических соединений, применяемых в психиатрии, в сочетании с любопытным распределением этого рецептора в мозге стали причиной возросшего интереса к новым соединениям, способным взаимодействовать с вышеуказанным рецептором или воздействовать на него. Значительные усилия были направлены на установление роли 5-HT<sub>6</sub> рецептора в психических заболеваниях, когнитивной

дисфункции, двигательной функции и регуляции моторики, памяти, настроении и др. В связи с этим большое внимание уделяется поиску соединений, обладающих сродством к связыванию с 5-HT<sub>6</sub> рецептором, как с целью изучения 5-HT<sub>6</sub> рецептора, так и вследствие возможности применения указанных соединений в качестве терапевтических препаратов при лечении заболеваний центральной нервной системы, см., например С. Reavill и D. C. Rogers, *Current Opinion in Investigational Drugs*, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd и Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79.

Неожиданно было обнаружено, что 3-сульфонилиндазолы формулы I обладают сродством к 5-HT<sub>6</sub> рецептору наряду со значительной селективностью к рецепторам этого подтипа. Преимущественно, вышеуказанные соединения формулы I являются эффективными терапевтическими агентами, подходящими для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), связанных с 5-HT<sub>6</sub> рецептором, или заболеваний центральной нервной системы, на которые 5-HT<sub>6</sub> рецептор оказывает воздействие. Соответственно, в настоящем изобретении предложен 3-сульфонилиндазол формулы I



(I)

где

X представляет собой O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>Z, CO, CONR или NRCO;

Y представляет собой O, S или NR;

Z представляет собой CO;

n представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5 или 6, в случае, если X представляет собой CH<sub>2</sub>;

n представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5 или 6, в случае, если X представляет собой  $\text{CH}_2\text{Z}$ , CO или  $\text{NRCO}$ ;

5 n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, в случае, если X представляет собой O, S, NR,  $\text{CH}_2\text{Y}$  или  $\text{CONR}$ ;

R представляет собой H или возможно замещенную алкильную группу;

10  $\text{R}_1$  представляет собой H или алкильную, циклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

15  $\text{R}_2$  представляет собой алкильную, циклоалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители, или бициклическую или трициклическую систему, содержащую от 8 до 13 атомов, которая может дополнительно  
20 содержать заместители, при этом указанная система содержит атом N в мостиковом положении и может дополнительно содержать 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S;

25 каждый из  $\text{R}_3$  и  $\text{R}_4$  представляет собой независимо H или возможно замещенную алкильную группу;

каждый из  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  представляет собой независимо H или алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную, циклогетероалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может  
30 дополнительно содержать заместители, или  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  совместно с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать возможно замещенный цикл, содержащий от 3 до 7 атомов, который может  
35 дополнительно содержать гетероатом, выбранный из O, N или S;

40  $\text{R}_7$  представляет собой H, галоген, CN,  $\text{OR}_8$ ,  $\text{CO}_2\text{R}_9$ ,  $\text{CONR}_{10}\text{R}_{11}$ , или алкильную, алкенильную, алкинильную, циклоалкильную, циклогетероалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

45 m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2 или 3;

R<sub>8</sub> представляет собой H, COR<sub>12</sub> или алкильную, алкенильную, алкинильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

R<sub>9</sub> представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители;

каждый из R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> представляет собой независимо H или возможно замещенную алкильную группу; и

R<sub>12</sub> представляет собой C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-алкильную, циклоалкильную, циклогетероалкильную, арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители; или

стереоизомер или его фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

Подразумевают, что формула изобретения включает в себя все возможные стереоизомеры и пролекарства. Более того, если не указано иное, предполагается, что каждая алкильная, алкенильная, алкинильная, циклоалкильная, циклогетероалкильная, арильная или гетероарильная группа может дополнительно содержать заместители.

Фрагмент, содержащий заместители, может содержать один или более заместителей. Группы, выступающие в качестве указанных заместителей, могут представлять собой одну или более групп из числа обычно применяемых при разработке фармацевтических соединений или модификации этих соединений с целью воздействия на их структуру/активность, устойчивость, абсорбцию, стабильность или другие полезные свойства. Конкретные примеры таких заместителей включают атомы галогена, нитро, циано, тиоцианато, цианато, гидроксил, алкил, галогеналкил, алкокси, галогеналкокси, amino, алкиламино, диалкиламино, формил, алкоксикарбонил, карбоксил, алканоил, алкилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, карбамоил, алкиламидо, фенил, фенокси, бензил, бензокси, гетероциклические или циклоалкильные группы, предпочтительно атомы галогена или низшие алкилы или низшие алкоксигруппы. Если не указано иное, как правило, количество заместителей

составляет от 0 до 4. Если любой из вышеуказанных заместителей представляет собой или содержит в качестве заместителя алкильную группу, то указанный алкил может быть линейным или разветвленным и содержать до 12 атомов углерода, предпочтительно до 6 атомов углерода, более предпочтительно до 4 атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин "алкил" включает одновалентный насыщенный углеводородный фрагмент, который может представлять собой как линейный ( $C_1$ - $C_{10}$ ) фрагмент, так и фрагмент ( $C_3$ - $C_{12}$ ) с разветвленной структурой (если не указано иное). Примеры насыщенных углеводородных алкильных фрагментов включают без ограничения такие химические группы, как метил, этил, *n*-пропил, изопропил, *n*-бутил, *трет*-бутил, изобутил, *втор*-бутил, гомологи с большим числом атомов, такие как *n*-пентил, *n*-гексил и др. Термин "алкил" включает, в частности, алкильные группы, которые могут дополнительно содержать заместители. Подходящие алкильные заместители включают без ограничения CN, OH,  $NR_{10}R_{11}$ , галоген, фенил, карбамоил, карбонил, алкокси или арилокси.

Используемый в настоящем документе термин "галогеналкил" обозначает  $C_nH_{2n+1}$  группу, содержащую от одного до  $2n+1$  атомов галогена, которые могут быть одинаковыми или различными. Примеры галогеналкильных групп включают  $CF_3$ ,  $CH_2Cl$ ,  $C_2H_3BrCl$ ,  $C_3H_5F_2$  и др.

Используемый в настоящем документе термин "галоген" обозначает фтор, хлор, бром и йод.

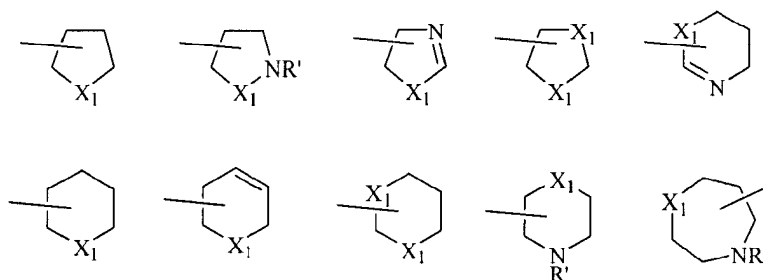
Используемый в настоящем документе термин "алкенил" относится к одновалентному насыщенному углеводородному фрагменту, который может представлять собой как линейный ( $C_2$ - $C_8$ ) фрагмент, так и фрагмент ( $C_3$ - $C_{10}$ ) с разветвленной структурой, при этом указанный фрагмент содержит по меньшей мере одну двойную связь. Такие углеводородные алкенильные фрагменты могут быть моно- или поли-ненасыщенными и могут существовать в *E* или *Z* конфигурациях. Подразумевают, что соединения согласно настоящему изобретению включают все возможные *E* и *Z* конфигурации. Примеры моно- или поли-ненасыщенных углеводородных алкенильных фрагментов включают



без ограничения такие химические группы, как винил, 2-пропенил, изопропенил, кротил, 2-изопентенил, бутадиенил, 2-(бутадиенил), 2,4-пентадиенил, 3-(1,4-пентадиенил), а также гомологи с большим количеством атомов, изомеры и др.

Используемый в настоящем документе термин "циклоалкил", относится к моноциклическому, бициклическому, трициклическому, конденсированному, мостиковому или спиро- одновалентному насыщенному углеводородному фрагменту, содержащему от 3 до 10 атомов углерода, если не указано иное, где атомы углерода представляют собой атомы углерода кольца или расположены вне цикла. Любое подходящее положение кольца циклоалкильного фрагмента может быть связано ковалентной связью с определенной химической структурой. Примеры циклоалкильных фрагментов включают без ограничения такие химические группы, как циклопропил, циклопропилметил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогексилэтил, циклогептил, норборнил, адамантил, спиро[4.5]деканил, а также гомологи, изомеры и др.

Используемый в настоящем документе термин "циклогетероалкил" обозначает C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>-циклоалкил, содержащий 1, 2 или 3 гетероатома, которые могут быть одинаковыми или различными, выбранными из N, O или S, при этом указанный циклоалкил может содержать дополнительно одну двойную связь. Примерами циклогетероалкильных систем, обозначенными в настоящем документе указанным термином, являются следующие циклические структуры, в которых X<sub>1</sub> представляет собой NR', O или S и R представляет собой H или один из заместителей, определенных далее.

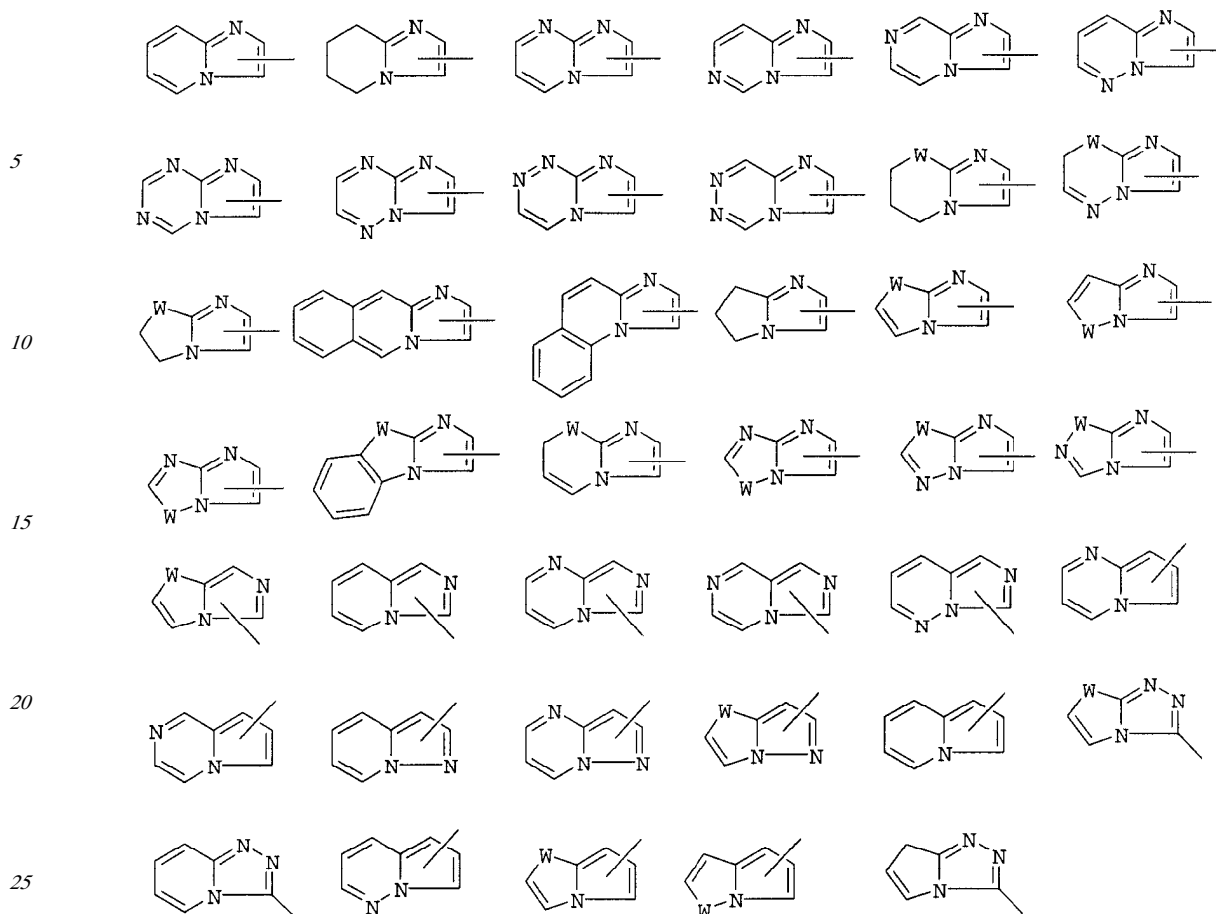


Используемый в настоящем документе термин "арил" относится к ароматическому карбоциклическому фрагменту, содержащему до 20 атомов

углерода, который может содержать одно кольцо (моноциклический фрагмент) или несколько колец (бициклический или трициклический фрагмент), конденсированных или связанных ковалентной связью. Любое подходящее положение кольца арильного фрагмента может быть связано ковалентной связью с определенной химической структурой. Примеры арильных фрагментов включают без ограничения такие химические группы, как фенил, 1-нафтил, 2-нафтил, бифенил, антрил, фенантрил, флуоренил, инданил, бифениленил, аценафтенил, аценафтиленил и др.

Используемый в настоящем документе термин "гетероарил" обозначает ароматическую гетероциклическую систему, которая может содержать одно кольцо (моноциклическая) или несколько колец (бициклическая или трициклическая система), конденсированных или связанных ковалентной связью. Предпочтительно гетероарил представляет собой 5-6-членный цикл. Кольца могут содержать от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы, где атом (атомы) азота или серы могут быть связаны с кислородом, или атом (атомы) азота могут быть четвертичными. Любое подходящее положение кольца гетероарильного фрагмента может быть связано ковалентной связью с определенной химической структурой. Примеры гетероарильных фрагментов включают без ограничения такие гетероциклы, как фуран, тиофен, пиррол, пиразол, имидазол, оксазол, изоксазол, тиазол, изотиазол, оксадиазол, триазол, пиридин, пиримидин, пиразин, пиридазин, бензимидазол, бензоксазол, бензизоксазол, бензотиазол, бензофуран, бензотиофен, тиантрен, дибензофуран, дибензотиофен, индол, индазол, хинолин, изохинолин, хиназолин, хиноксалин, пурин и др.

Примерами бициклических или трициклических систем согласно настоящему изобретению, содержащих от 8 до 13 атомов и атом N в мостиковом положении, которые могут содержать дополнительно 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S, являются следующие циклические системы, где W представляет собой NR', O или S; и R' представляет собой H или один из заместителей, определенных далее:



Соединения, предложенные в настоящем изобретении, включают лишь соединения, которые могут быть получены на практике, и стабильные соединения. Поэтому комбинирование заместителей или особенностей структуры соединений, описанных выше, допускается только в случае, если такое комбинирование приводит к образованию стабильного соединения или соединения, которое может быть получено на практике.

Если не указано иное, подразумевается, что представленные в настоящем документе структуры также включают все стереохимические формы, возможные для данной структуры, т.е., R и S конфигурации для каждого асимметрического центра. Таким образом, настоящее изобретение включает индивидуальные стереохимические изомеры, а также смеси энантиомеров и диастереомеров. Если не указано иное, подразумевается, что предложенные в настоящем изобретении структуры включают соединения, которые отличаются только наличием одного или более изотопов атомов.

Например, соединения подобной структуры, за исключением замещения водорода на дейтерий или тритий или замещения углерода на изотоп  $^{13}\text{C}$ - или  $^{14}\text{C}$ , находятся в рамках настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению могут быть преобразованы в соли, в частности, в фармацевтически приемлемые соли, с использованием методов, известных в данной области техники. Подходящие соли присоединения оснований представляют собой, например, соли металлов, такие как соли щелочных или щелочноземельных металлов, например соли натрия, калия или магния, или аммониевые соли или соли органических аминов, такие как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, низшие моно-, ди- или триалкиламины, например этил-трет-бутил-, диэтил-, диизопропил-, триэтил-, трибутил- или диметилпропиламин, или низшие моно-, ди-, или тригидроксиалкиламины, например моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут быть получены внутренние соли. В изобретение также включены соли, которые не подходят для фармацевтических целей, но которые можно применять, например, для выделения или очистки свободных соединений или их фармацевтически приемлемых солей. Используемый в настоящем документе термин "фармацевтически приемлемая соль" относится к солям органических и неорганических кислот, таких как, например, уксусная, пропионовая, молочная, лимонная, винная, янтарная, фумаровая, малеиновая, малоновая, миндальная, яблочная, фталевая, соляная, бромистоводородная, фосфорная, азотная, серная, метансульфоновая, нафталинсульфоновая, бензолсульфоновая, толуолсульфоновая, камфорсульфоновая и аналогичных известных приемлемых кислот, если соединение согласно настоящему изобретению содержит основной фрагмент. Также могут быть получены соли органических и неорганических оснований, предпочтительно, соли щелочных металлов, например, натрия, лития или калия, если соединение согласно настоящему изобретению, содержит карбоксилатный или фенольный фрагмент, или аналогичный фрагмент, способный образовывать соли присоединения оснований.

Соединения согласно настоящему изобретению включают сложные эфиры, карбаматы или другие традиционные пролекарственные формы, которые, как правило, представляют собой функциональные производные соединений согласно настоящему изобретению и могут быть легко преобразованы *in vivo* в активные фрагменты согласно настоящему изобретению. Соответственно, способ, предложенный в настоящем изобретении, включает лечение различных состояний, описанных выше, с помощью соединения формулы I или с помощью соединения, которое отдельно не описано, но которое при введении превращается *in vivo* в соединение формулы I. Изобретение также включает метаболиты соединений согласно настоящему изобретению, определяемые как активные частицы, образующиеся при введении указанных соединений в биологическую систему.

Предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению представляют собой указанные соединения формулы I, где X представляет собой O, NR или CH<sub>2</sub>.

Другая группа предпочтительных соединений представляет собой соединения формулы I, где n равно 2 или 3.

Также предпочтительными являются соединения формулы I, в которых R<sub>2</sub> представляет собой арильную или гетероарильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители, или бициклическую или трициклическую систему, содержащую от 8 до 13 атомов, которая может дополнительно содержать заместители, при этом указанная система содержит атом N в мостиковом положении и может дополнительно содержать 1, 2 или 3 гетероатома, выбранных из N, O или S.

Более предпочтительные соединения согласно настоящему изобретению представляют собой соединения формулы I, в которых X представляет собой O и каждый из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> представляет собой независимо H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-алкил. Еще одна группа более предпочтительных соединений представляет собой соединения формулы I, в которых X представляет собой O и n равно 3. Другая группа более предпочтительных соединений представляет собой соединения

формулы I, в которых X представляет собой O; n равно 3 и R<sub>2</sub> представляет собой нафтил.

Примерами предпочтительных соединений согласно настоящему изобретению являются следующие соединения:

N,N-Диметил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин;

N-Метил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]этил}амин;

N,N-Диметил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]этил}амин;

{2-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин;

N,N-Диметил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин;

N-{2-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}циклопропанамин;

N,N-Диметил-N-{3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин;

N-{3-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}циклопропанамин;

{3-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин;

{4-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутил}амин;

N-Метил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин;

N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]этан-1,2-диамин;

N,N-Диметил-2-{[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамиин;

3-(Фенилсульфонил)-5-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

N,N-Диметил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамиин;

N-(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этил)циклопентанамиин;

5-(2-Морфолин-4-илэтокси)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;

N -Этил- N -метил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамиин;

N-(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этил)бутан-1-амин;

N~1~- [3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]-бета-аланинамиид;

N-Этил-2-{[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамиин;

N-(2-{[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этил)пропан-2-амин;

N -(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этил)пропан-2-амин;

N-Этил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамиин;

N-Метил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамиин;

1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

3-(2-Аминоэтил)-1-[(2,5-диметоксифенил)сульфонил]-1,3-дигидро-2H-  
имидазо[4,5-b]пиридин-2-он;

5 N, N-Диэтил-2-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]этанамиин;

N-(2-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]этил)циклопропанамиин;

1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-  
10 индазол;

1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-  
индазол;

15 (2S)-3-Метил-N~1~-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутан-1,2-диамиин;

(2-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]этил)амиин;

N-(2-[[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]этил)циклопентанамиин;

20 3-(Фенилсульфонил)-5-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

N-Метил-2-[[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]этанамиин;

N-Метил-2-[[1-метил-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]этанамиин;

1-Метил-3-(фенилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

25 (2-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-  
ил]окси]этил)метиламиин;

(2-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-

30 ил]окси]этил)этиламиин;

1-(3-Хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-  
индазол;

35 1-(3-Хлорбензил)-5-метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-  
илэтокси)-1H-индазол;

N-Метил-2-[[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]этанамиин;

40 (2-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-  
ил]окси]этил)этиламиин;

(2-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-  
ил]окси]этил)метиламиин;

45 N-Этил-2-[[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]этанамиин;

N, N-Диэтил-2-[[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]этанамиин;

N-(2-{{3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этил)бутан-1-амин;

3-(Фенилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

3-(Фенилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

N, N-Диэтил-2-{{1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}  
этанами́н;

1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

N-Этил-2-{{1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этанами́н;

3-(1-Нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

3-(1-Нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

N-Этил-2-{{3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этанами́н;

(2-{{3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этил)ами́н;

(2-{{1-(3-Хлорбензил)-5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}  
окси}этил)-димети́ламин;

(2-{{1-Бензил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил}окси}этил)мети́ламин;

(2-{{1-Бензил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил}окси}этил)дими́тиламин;

(2-{{1-Бензил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил}окси}этил)эти́ламин;

N-Метил-2-{{3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этанами́н;

N, N-Диметил-2-{{3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этанами́н;

5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;

N, N-Диэтил-2-{{5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}  
этанами́н;

(2-{{5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этил)дими́тиламин;

N-Этил-2-{{5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил}окси}этанами́н;

(2-{{1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил}окси}этил)-  
дими́тиламин;

N-Метил-3-{{3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил}окси}пропан-1-ами́н;

N-Этил-N-метил-3-{{3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил}окси}пропан-1-  
ами́н;

3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(3-пиперидин-1-илпропокси)-1H-индазол;

N, N-Диметил-3-{{3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил}окси}пропан-1-ами́н;



N, N-Диэтил-3-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]пропан-1-амин;  
 N-(3-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]пропил)бутан-1-амин;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(3-пирролидин-1-илпропокси)-1H-индазол;  
 (2-[[5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]этил)метиламин;  
 (2-[[5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-  
 ил]окси]этил)диметиламин;  
 5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;  
 5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;  
 (2-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-  
 ил]окси]этил)этиламин;  
 (3-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]пропил)-  
 диэтиламин;  
 1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)-1H-  
 индазол;  
 N-Метил-3-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]пропан-1-амин;  
 N, N-Диэтил-3-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]пропан-1-амин;  
 N-Метил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]этанамин;  
 N, N-Диметил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]  
 этанамин;  
 N-Этил-N-метил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]  
 этанамин;  
 N-Этил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]этанамин;  
 N, N-Диэтил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]  
 этанамин;  
 N-(2-[[1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]этил)пропан-2-  
 амин;  
 1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-5-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;  
 {3-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин;  
 (2-[[1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси]этил)амин;  
 N-Этил-3-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]пропан-1-амин;  
 N-Изопропил-3-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси]пропан-1-амин;

N-(3-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)циклопентанамин;  
 5-(3-Морфолин-4-илпропокси)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;  
 N-(3-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)циклопропанамин;  
 5 (3-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)амин;  
 N-Метил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин  
 N, N-Диметил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин;  
 10 N-Этил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин;  
 N, N-Диэтил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин;  
 N-Метил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}-N-пропилбутан-1-  
 15 амин;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(4-пирролидин-1-илбутоксид)-1H-индазол;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(4-пиперидин-1-илбутоксид)-1H-индазол;  
 20 (4-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}бутил)амин;  
 (2-{[5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси}этил)метиламин;  
 5-[(4-Метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(пиперазин-1-илметил)-1H-индазол;  
 25 N-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил}этан-1,2-диамин;  
 N-Метил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 N, N-Диметил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 30 N, N-Диметил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 N-Этил-N-метил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 N-Изопропил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 35 N-Этил-N-метил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 (2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этил)амин;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(3-пирролидин-1-илпропил)-1H-индазол;  
 40 N-Изопропил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(4-пирролидин-1-илбутил)-1H-индазол;  
 N-Этил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 5-[(3-Метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;  
 45 5-[(3,5-Диметилпиперазин-1-ил)метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;  
 N-Этил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-амин;

50

{4-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутил}амин;  
 5-[1-(4-Метилпиперазин-1-ил)этил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;  
 N,N,N'-Триметил-N'-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил}этан-1,2-  
 5 диамин;  
 N, N-Диметил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метокси}этанамиин;  
 5-{[(3R)-3-Метилпиперазин-1-ил]метил}-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;  
 10 5-{[(3S)-3-Метилпиперазин-1-ил]метил}-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол;  
 (3S)-N-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил}пирролидин-3-амин;  
 (3R)-1-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил}пирролидин-3-амин;  
 15 N-[2-(Диметиламино)этил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-карбоксамид;  
 2-{[5-Фтор-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси}этанамиин;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-6-ил]-бета-аланинамид;  
 20 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]-3-пиперидин-1-илпропанамид;  
 N~3~,N~3~-Диметил-N-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]-бета-  
 аланинамид;  
 2-{[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]окси}этанамиин;  
 25 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]-бета-аланинамид;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этан-1,2-диамин;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-6-ил]-3-пиперидин-1-илпропанамид;  
 30 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-6-ил]этан-1,2-диамин;  
 N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-диэтил-N-[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]-бета-аланинамид;  
 N, N-Диметил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-4-ил]окси}этанамиин;  
 35 3-(1-Нафтилсульфонил)-4-(2-пиперидин-1-илэтокси)-1H-индазол;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-4-(2-пирролидин-1-илэтокси)-1H-индазол;  
 2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-4-ил]окси}этанамиин;  
 40 N-Метил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-6-ил]окси}этанамиин;  
 2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-6-ил]окси}этанамиин;  
 их стереоизомеры или фармацевтически приемлемые соли.

45 Согласно одному варианту реализации изобретения X представляет собой O.

Согласно одному варианту реализации изобретения  $n$  равно 3.

Согласно одному варианту реализации изобретения  $R_2$  представляет собой фенильную, нафтильную или имидазотиазолильную группу, каждая из которых может дополнительно содержать заместители. Согласно другому варианту реализации изобретения  $R_2$  представляет собой нафтил.

Согласно одному варианту реализации изобретения  $R_1$  представляет собой H или возможно замещенный алкил.

Согласно еще одному варианту реализации изобретения  $m$  равно 0 или 1. Согласно другому варианту реализации изобретения  $m$  равно 0.

Согласно одному варианту реализации изобретения каждый из  $R_5$  и  $R_6$  представляют собой независимо H или  $C_1$ - $C_4$  алкил.

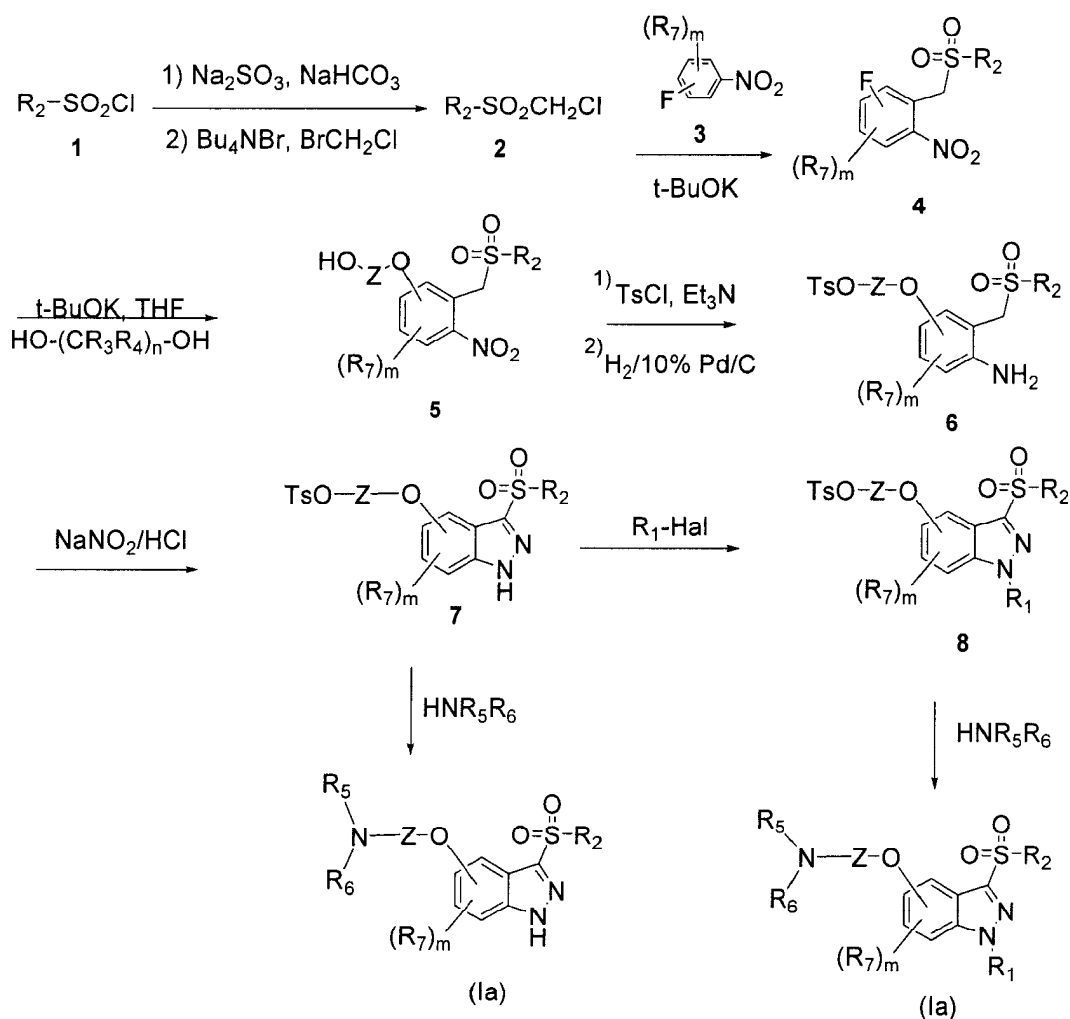
Соединения согласно настоящему изобретению можно получить с помощью традиционных способов синтеза и, при необходимости, с использованием стандартных методов выделения или разделения. На схемах I – VII, представленных ниже, Z представляет собой группу  $(CR_3R_4)_n$ , в которой  $R_3$ ,  $R_4$  и  $n$  определены выше при описании формулы I.

Соединения формулы I, в которых X представляет собой O (Ia), можно получить, как показано ниже на схеме I, где хлорметилсульфон **2** является коммерчески доступным или может быть легко получен по способам, описанным в M. Makosza и J. Golinski in J. Golinski in J. Org. Chem., 1984, 49, 1488-1494; или в Antane, S.; Bernotas, R., Li, Y.; McDevitt, R.; Yan, Y. *Synthetic Communications* 2004, 34(13), 2443-2449 или другими известными способами.

Реакция сульфонилхлорида **1** с сульфитом натрия в щелочной среде с последующей реакцией с хлорбромметаном приводит к получению хлорметилсульфона **2**. Взаимодействие соединения **2** с фторнитробензолом **3** в щелочной среде приводит к образованию производного **4** бензилсульфонила. Соединение **4** подвергают взаимодействию с диолом,  $HO-(CR_3R_4)_n-OH$ , в щелочной среде с образованием соединения **5**. Тозилирование с последующим гидрированием соединения **5** приводит к образованию анилина **6**. Соединение **6** подвергают взаимодействию с нитритом натрия в присутствии кислоты с образованием индазола **7**. Алкилирование индазола **7** приводит к образованию

алкилированного тозилата **8**. Дальнейшее замещение тозилых групп в любом из соединений **7** или **8** подходящими аминными группами приводит к образованию целевого соединения формулы Ia. Указанная реакция представлена на схеме I, где Ts представляет собой п-толуолсульфонил, а Hal представляет собой Cl, Br или I.

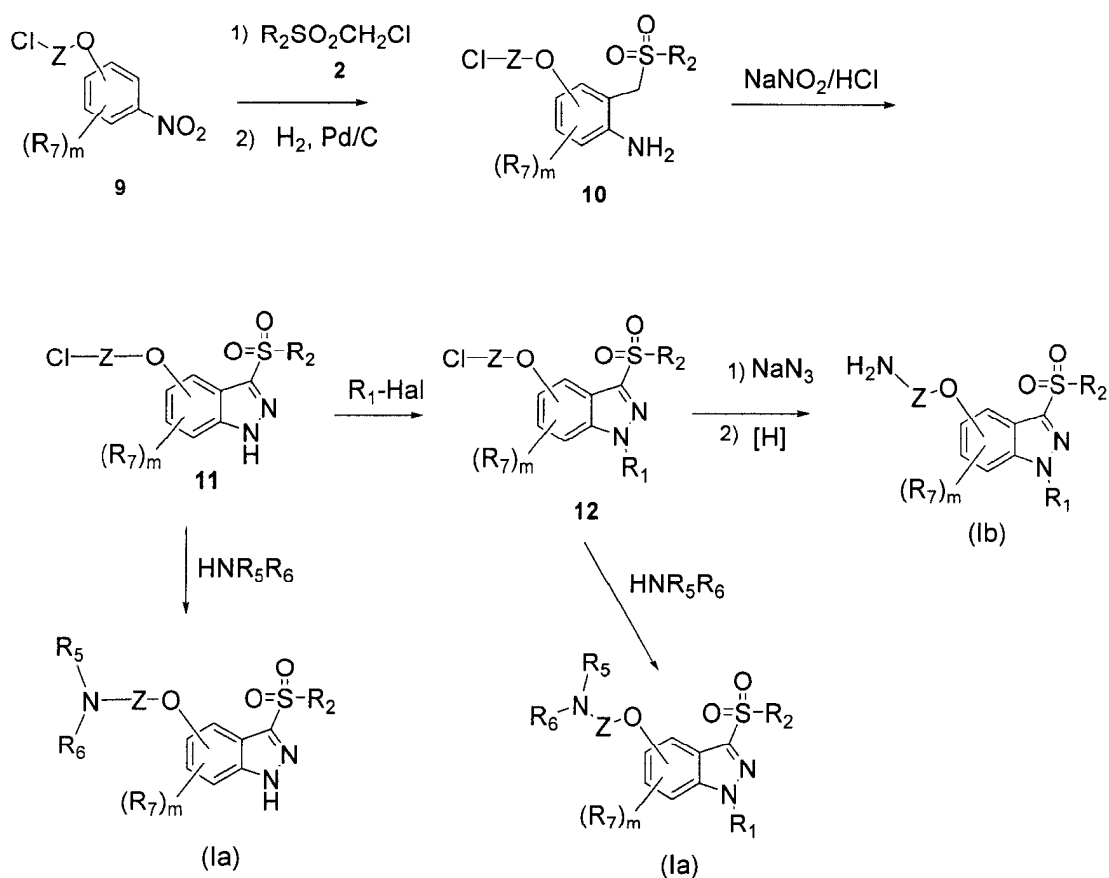
### СХЕМА I



Аналогичным образом, соединения формулы I, в которых X представляет собой O, а  $R_5$  и  $R_6$  представляют собой H (Ib), или соединения формулы Ia можно получить взаимодействием производного нитробензола **9** с

хлорметилсульфоном **2** и последующим гидрированием с образованием анилина **10**. Анилин **10** превращают в производное индазола **11**, как показано выше на Схеме I. Алкилирование или защита индазола **11** приводит к образованию соединения **12**. Взаимодействие соединения **12** с азидом натрия с последующим восстановлением азидогруппы приводит к образованию целевого первичного амина **1b**. Согласно другому варианту, взаимодействие соединения **11** или **12** с амином,  $\text{HNR}_5\text{R}_6$ , приводит к образованию соединения **1a**. Указанная реакция представлена на схеме II, где Hal представляет собой Cl, Br или I.

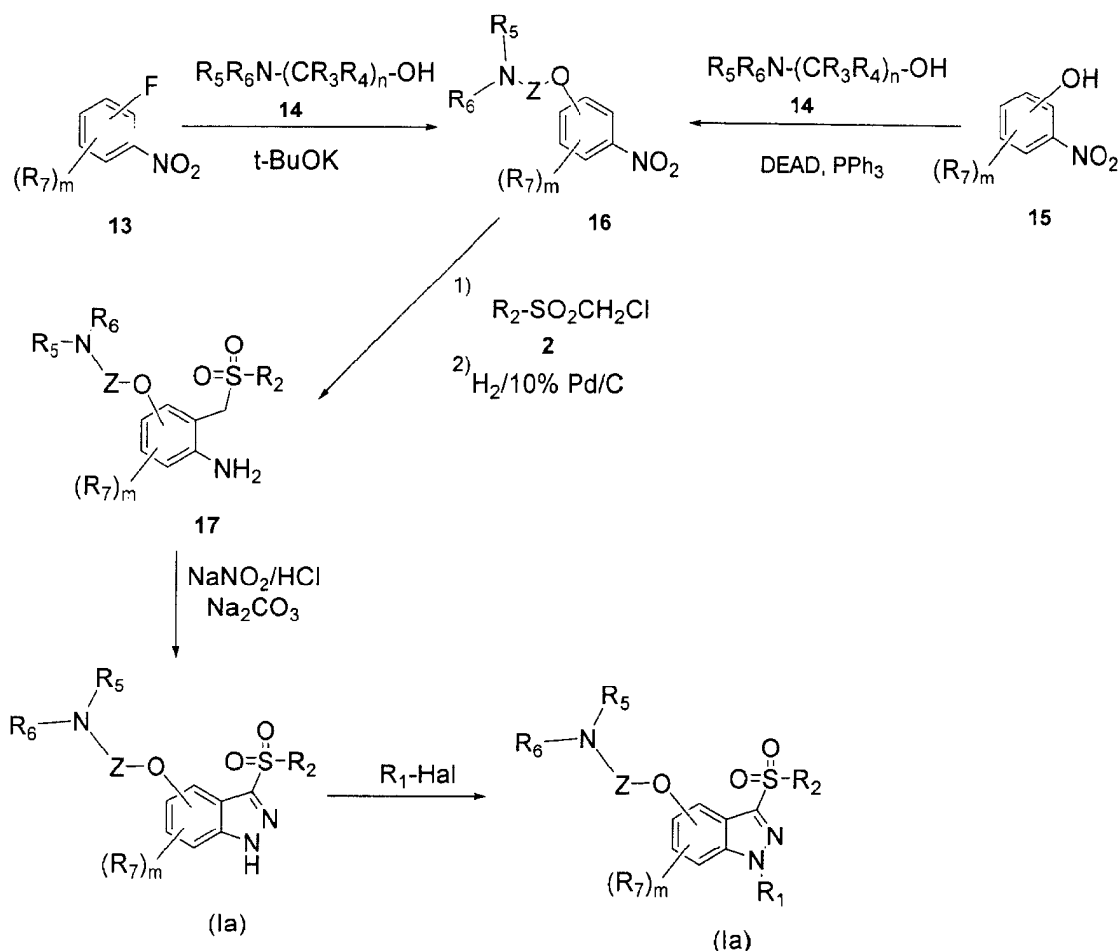
## СХЕМА II



Согласно другому варианту соединения формулы **1a** могут быть получены взаимодействием аминспирта **14** либо со фторнитробензолом **13** в щелочной среде, либо с нитрофенолом **15** по реакции Мицунобу с образованием

соединения **16**. Соединение **16** подвергают взаимодействию с хлорсульфоном **2** с последующим гидрированием, что приводит к образованию анилина **17**. Последующее получение целевых индазолов формулы **Ia** осуществляют как показано выше на схемах I и II. Указанная реакция представлена на схеме III, где Hal представляет собой Cl, Br или I.

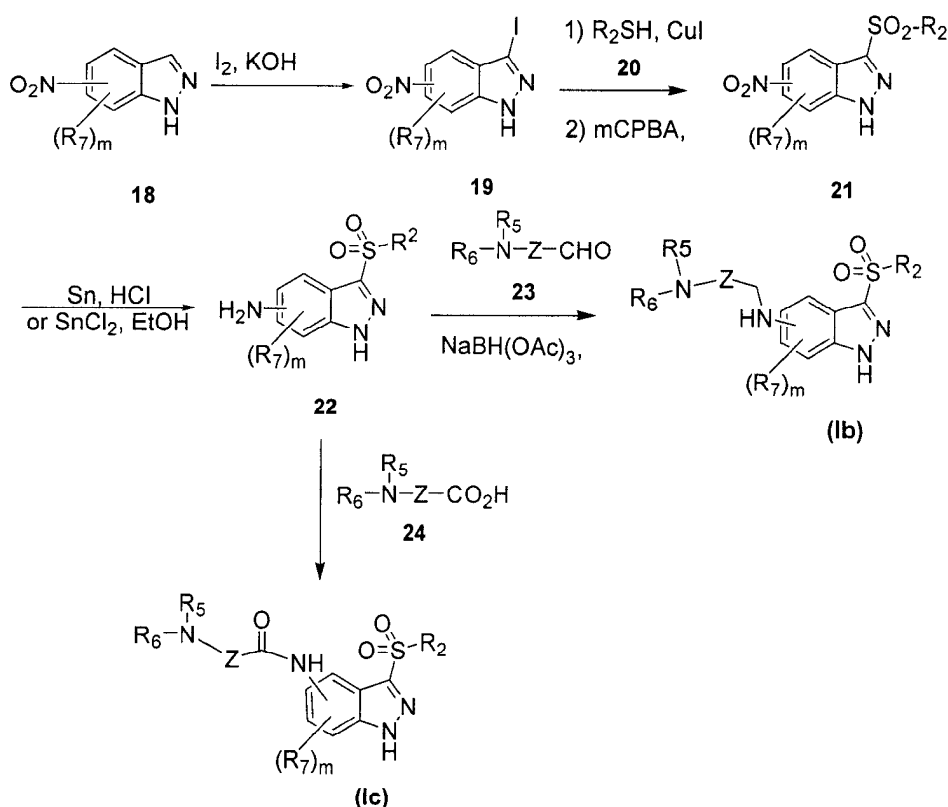
### СХЕМА III



Соединения формулы I, где X представляет собой NR, а R и  $R_1$  представляют собой H (**Ib**), или X представляет собой NRCO, а R и  $R_1$  представляют собой H (**Ic**), могут быть получены взаимодействием нитроиндазола **18** с йодом с образованием соответствующего 3-йодоиндазола **19**, взаимодействием соединения **19** с тиолом **20** с последующим окислением подходящим окислителем, таким как м-хлорнадбензойная кислота (mCPBA), с

образованием сульфона **21**, восстановлением нитрогруппы соединения **21** с помощью  $\text{Sn}/\text{HCl}$  или  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  с образованием соответствующего амина **22**, и либо взаимодействием соединения **22** с аминокальдегидом **23** в условиях реакции восстановительного аминирования с образованием целевого соединения формулы Ib, либо взаимодействием соединения **22** с аминокислотой **24** с образованием целевого соединения формулы Ic. Указанные реакции представлены ниже на схеме IV, где Ac представляет собой  $\text{COCH}_3$ .

#### СХЕМА IV

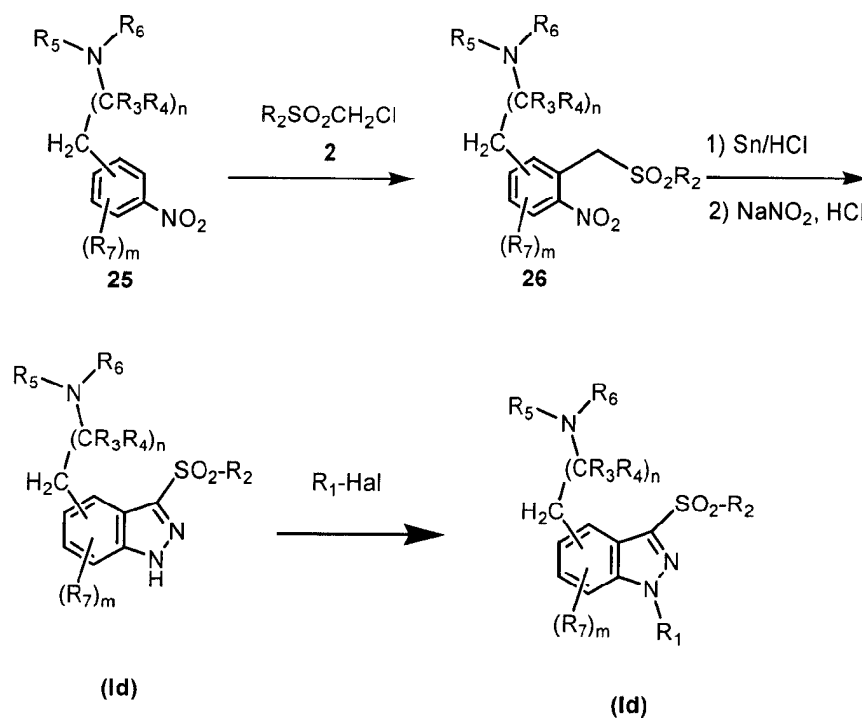


Соединения формулы I, где X представляет собой  $\text{CH}_2$ , а  $\text{R}_5$  и  $\text{R}_6$  представляют собой заместители, отличные от H (Id), могут быть получены взаимодействием производного нитробензола **25** с хлорметилсульфонилом **2** с образованием промежуточного соединения **26**, восстановлением нитрогруппы соединения **26** до соответствующего амина и нитрозированием вышеуказанного



амина, как показано на схемах II и III, с образованием целевого соединения формулы Id, где R<sub>1</sub> представляет собой H, при этом указанное соединение может быть алкилировано с образованием целевого соединения формулы Id, где R<sub>1</sub> представляет собой заместитель, отличный от H. Указанные реакции представлены ниже на схеме V, где Hal представляет собой Cl, Br или I.

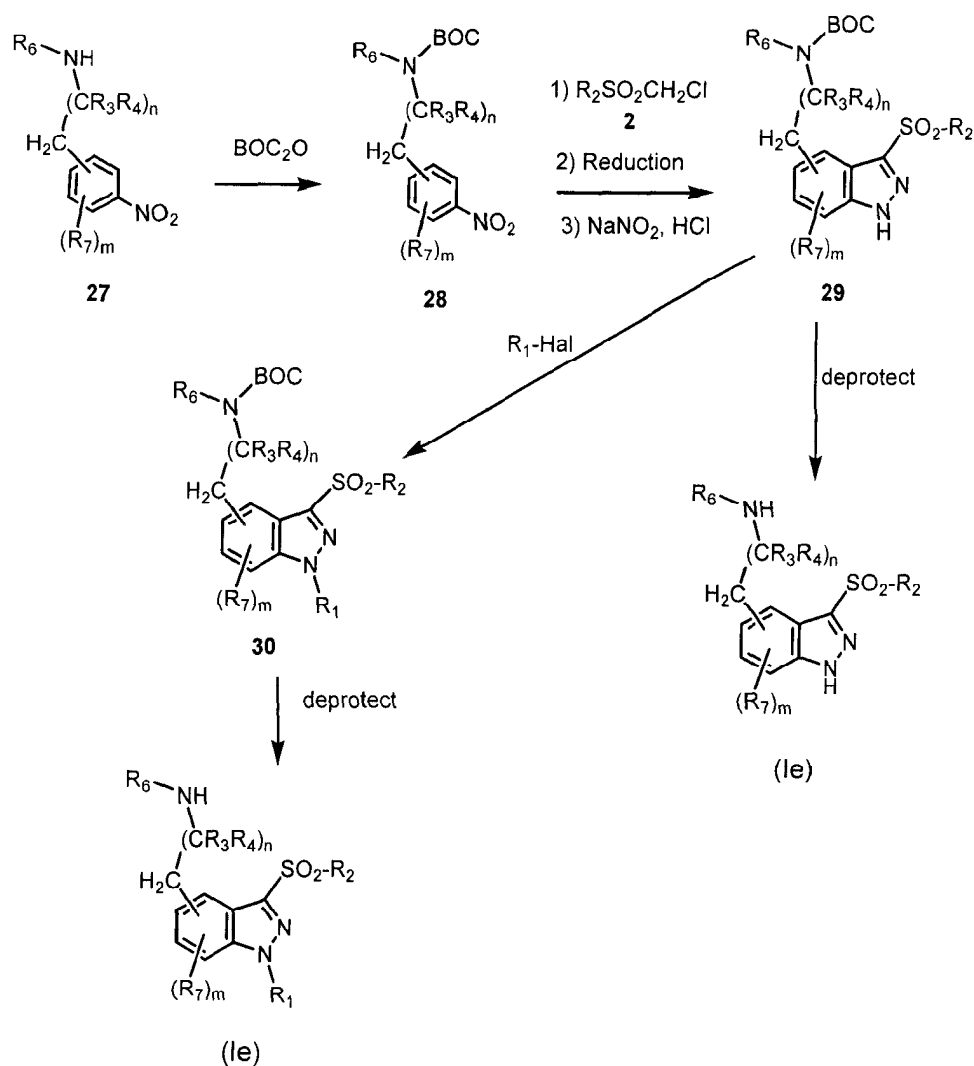
### СХЕМА V



Соединения формулы Id, где R<sub>5</sub> представляет собой H (Ie), могут быть получены аналогичным способом путем введения в соединение 27 подходящей защитной группы, такой как трет-бутилоксикарбонил (BOC), этилоксикарбонил, метилоксикарбонил, бензил (Bn), фталимид, флуоренилметилкарбонил (Fmoc), ацетил, бензоил и др. с образованием защищенного амина 28; взаимодействия соединения 28 с хлорметилсульфонилом 2 с последующим восстановлением и нитрозированием, как показано выше на схеме V, с образованием защищенного соединения 29, и удаления защитной группы с образованием целевого

соединения формулы Ie. Указанная реакция представлена ниже на схеме VI, где Hal представляет собой Cl, Br или I.

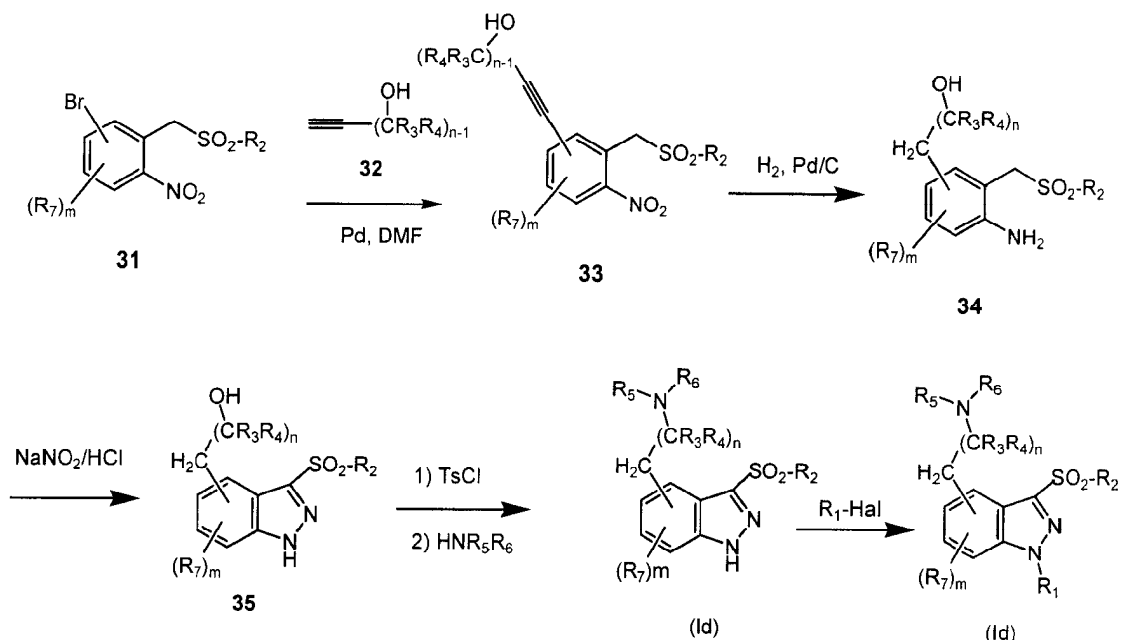
# **СХЕМА VI**



Соединения формулы Id могут быть также получены сочетанием соединения 31 с алкином 32 по реакции Соногашира (Sonogashira) с образованием соединения 33, восстановлением соединения 33 до полностью насыщенного амина 34, взаимодействием соединения 34 с  $\text{NaNO}_2$  с образованием индазола 35, превращением гидроксильной группы в уходящую группу и заменой уходящей группы на амин,  $\text{HNR}_5\text{R}_6$ , при этом конечный

продукт может быть алкилирован с образованием целевого соединения формулы Id. Указанные реакции представлены ниже на схеме VII, где TsCl представляет собой тозилхлорид и Hal представляет собой Cl, Br или I.

### СХЕМА VII



Преимущественно, соединения формулы I согласно настоящему изобретению можно применять для лечения нарушений ЦНС, связанных с 5-HT<sub>6</sub> рецептором, или нарушений ЦНС, на которые 5-HT<sub>6</sub> рецептор оказывает воздействие, включая нарушения моторики, расстройство настроения, расстройство личности, нарушение поведения, психическое расстройство, когнитивное расстройство, нейродегенеративные расстройства и др., например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, синдром дефицита внимания, тревожное расстройство, эпилепсия, депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, нарушения сна, нейродегенеративные расстройства (такие как травма головы или инсульт), расстройства пищевого поведения (такие как анорексия или булимия), шизофрения, потеря памяти, расстройства, связанные с абстинентным синдромом на фоне зависимости от психоактивных веществ или никотиновой зависимости и др., или некоторые желудочно-кишечные

расстройства, такие как синдром раздраженного кишечника. Соответственно, в настоящем изобретении предложен способ лечения нарушения центральной нервной системы, связанного с 5-HT<sub>6</sub> рецептором, или нарушения центральной нервной системы, на которое 5-HT<sub>6</sub> рецептор оказывает воздействие, у пациента, который нуждается в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, как описано выше. Указанные соединения можно вводить пероральным или парентеральным способом, или любым традиционным способом, обеспечивающим эффективное введение терапевтического агента пациенту, который в этом нуждается.

Используемый в настоящем документе термин "обеспечение", относящийся к обеспечению соединения или вещества, находящегося в рамках настоящего изобретения, обозначает либо прямое введение указанного соединения или вещества, либо введение пролекарства, производного или аналога, которое образует в организме эквивалентное количество указанного соединения или вещества.

Способ согласно настоящему изобретению включает способ лечения шизофрении; способ лечения заболевания, связанного с нарушением памяти, расстройством познавательной способности и/или способности к обучению или с когнитивным расстройством, таким как болезнь Альцгеймера или синдром дефицита внимания; способ лечения нарушений развития, таких как шизофрения; синдрома Дауна, синдрома ломкой X-хромосомы, аутизма и др.; способ лечения нарушений поведения, например, тревожного расстройства, депрессии или обсессивно-компульсивного расстройства; способ лечения нарушений движения или моторики, таких как болезнь Паркинсона или эпилепсия; способ лечения нейродегенеративного расстройства, такого как инсульт или травма головы, или абстинентного синдрома на фоне зависимости от психоактивных соединений, в том числе никотиновой, алкогольной зависимости и зависимостей от других психоактивных веществ, или любое другое заболевание или нарушение ЦНС, обусловленное 5-HT<sub>6</sub> рецептором или связанное с ним.

Согласно одному варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения синдрома дефицита внимания (ADD, также известного как синдром дефицита внимания с гиперактивностью или ADHD) у детей и взрослых. Соответственно, согласно этому варианту реализации в настоящем изобретении предложен способ лечения нарушений внимания у детей.

Таким образом, в настоящем изобретении предложен способ лечения каждого из перечисленных выше состояний у пациента, предпочтительно человека, при этом указанный способ включает введение вышеуказанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения формулы I, как описано выше. Указанные соединения можно вводить пероральным или парентеральным способом или любым традиционным способом, обеспечивающим эффективное введение терапевтического агента пациенту, который в этом нуждается.

Терапевтически эффективное количество, вводимое при лечении конкретного заболевания ЦНС, может варьироваться в зависимости от конкретного состояния (состояний), на устранение которого направлено лечение, конституции, возраста и характера отклика у данного пациента, серьезности заболевания, предписаний лечащего врача и др. В общем случае эффективные количества для ежедневного перорального введения могут составлять примерно от 0.01 до 1,000 мг/кг, предпочтительно примерно от 0.5 до 500 мг/кг, а эффективные количества для парентерального введения могут составлять примерно от 0.1 до 100 мг/кг, предпочтительно примерно от 0.5 до 50 мг/кг.

На практике соединения согласно настоящему изобретению обеспечивают посредством введения соединения или его предшественника в твердой или жидкой форме, в чистом виде или в комбинации с одним или более традиционными фармацевтическими носителями или наполнителями. Соответственно, в настоящем изобретении предложен фармацевтический состав, содержащий фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество соединения формулы I, описанного выше.

Согласно одному варианту реализации, настоящее изобретение относится к составам, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы I или его фармацевтически приемлемую соль, и один или более фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. Указанные составы включают фармацевтические составы для лечения или контролирования болезненных состояний центральной нервной системы. Согласно некоторым вариантам реализации изобретения указанные составы содержат смеси одного или более соединений формулы I.

Согласно некоторым вариантам реализации настоящее изобретение относится к составам, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы I или фармацевтически приемлемую соль указанного соединения, и один или более фармацевтически приемлемый носитель, наполнитель или разбавитель. Указанные составы получают в соответствии с подходящими фармацевтическими методиками. Фармацевтически приемлемые носители представляют собой носители, которые совместимы с другими ингредиентами состава и являются биологически приемлемыми.

Соединения формулы I можно вводить пероральным или парентеральным способом, в чистом виде или в комбинации с традиционными фармацевтическими носителями. Подходящие твердые носители могут включать одно или более веществ, которые могут также выступать в качестве ароматизиров, смазывающий веществ, солюбилизаторов, суспендирующих веществ, наполнителей, веществ, улучшающих скольжение, веществ, улучшающих прессуемость, связующих веществ, дезинтегрирующих агентов или инкапсулирующих материалов. В порошках носитель представляет собой мелкоизмельченное твердое вещество, которое смешанос мелкоизмельченным активным ингредиентом. В таблетках активный ингредиент смешивают в подходящих пропорциях с носителем, обладающим необходимой прессуемостью, и прессуют в таблетки заданной формы и размера. Указанные порошки и таблетки предпочтительно содержат до 99% активного ингредиента. Подходящие твердые носители включают, например, фосфат кальция, стеарат магния, тальк, сахара, лактозу, декстрин, крахмал, желатин, целлюлозу,

метилцеллюлозу, натрийкарбоксиметилцеллюлозу, поливинилпирролидин, низкоплавкие воски и ионообменные смолы.

Согласно некоторым вариантам реализации изобретения соединения формулы I вводят в виде дезинтегрирующихся таблеток, подходящих для введения ребенку.

Для приготовления растворов, суспензий, эмульсий, сиропов и эликсиров можно применять жидкие носители. Активный ингредиент может быть растворен или суспендирован в фармацевтически приемлемом жидком носителе, таком как вода, органический растворитель, смесь воды и органического растворителя, или фармацевтически приемлемом масле или жире. Жидкий носитель может содержать другие подходящие фармацевтические добавки, такие как, например, солюбилизаторы, эмульгаторы, буферные растворы, консерванты, подсластители, ароматизаторы, суспендирующие вещества, загустители, красители, регуляторы вязкости, стабилизаторы или осморегуляторы. Примеры подходящих жидких носителей для перорального и парентерального введения включают воду (в частности, воду, содержащую вышеуказанные добавки, например, производные целлюлозы, предпочтительно раствор натрийкарбоксиметилцеллюлозы), спирты (в том числе одноатомные спирты и многоатомные спирты, например, гликоли) и их производные, и масла (например, фракционированное кокосовое масло и арахисовое масло). При парентеральном введении носитель также может представлять собой эфир жирной кислоты, такой как этилолеат и изопропилмиристат. В стерильных жидких составах для парентерального введения используют стерильные жидкие носители. Жидкий носитель в составах, находящихся под давлением, может представлять собой галогенизированный углеводород или другую фармацевтически приемлемую сжатую жидкость.

Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложен жидкий фармацевтический состав, при этом указанный состав подходит для введения ребенку. Согласно другим вариантам реализации

изобретения, указанный жидкий состав представляет собой сироп или суспензию.

Жидкие фармацевтические составы, которые представляют собой стерильные растворы или суспензии, можно ввести, например, посредством внутримышечной, внутривенной или подкожной инъекции. Стерильные растворы также можно вводить внутривенно. Составы для перорального введения могут находиться в жидкой или твердой форме.

Соединения формулы I можно вводить ректально или вагинально в виде традиционного суппозитория. Для введения посредством интразанальной или интробронхиальной ингаляции или инсuffляции соединения формулы I можно приготовить в виде водного или частично водного раствора, который далее можно использовать в виде аэрозоля. Соединения формулы I можно также вводить трансдермальным способом с применением трансдермального пластыря, содержащего активное соединение и носитель, который является инертным по отношению к активному соединению, нетоксичным для кожи и обеспечивает доставку указанного соединения путем системного поглощения в кровотока через кожу. Носитель может находиться в любом виде, например, представлять собой крема или мази, пасты, гели или окклюзионные устройства. Крема и мази могут представлять собой вязкие жидкие или полутвердые эмульсии типа масло-в-воде или вода-в-масле. Также можно применять пасты, содержащие абсорбирующие порошки, диспергированные в вазелине или гидрофильном вазелине, содержащие активный ингредиент. Для высвобождения активного ингредиента в кровотока можно применять различные окклюзионные устройства, такие как полупроницаемая мембрана, закрывающая резервуар, содержащий активный ингредиент с носителем или без него, или матрица, содержащая активный ингредиент. Из литературы известны другие окклюзионные устройства.

Предпочтительно фармацевтический состав находится в виде стандартной лекарственной формы, например, в виде таблеток, капсул, порошков, растворов, суспензий, эмульсий, гранул или суппозитория. В такой форме состав разделен на единичные дозы, содержащие подходящие



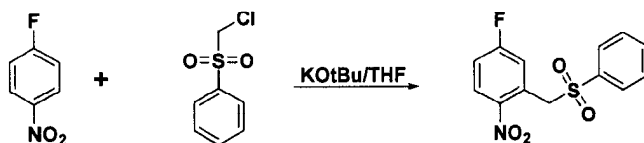
количества активного ингредиента, при этом указанные стандартные лекарственные формы могут представлять собой пакетированные составы, например, пакетированные порошки, флаконы, ампулы, предварительно  
5       заполненные шприцы или саше, содержащие жидкости. Стандартная лекарственная форма может, например, представлять собой отдельно взятую капсулу или таблетку, или она может представлять собой подходящее  
10       количество любых таких составов в упаковке.

Терапевтически эффективное количество соединения формулы I, вводимое пациенту, варьируется в зависимости от вводимого соединения, цели введения, такой как профилактика или терапия, состояния пациента, способа  
15       введения и др. При терапевтическом применении соединения формулы I вводят пациенту, страдающему от болезненного состояния, в количестве, достаточном для лечения или по меньшей мере частичного лечения симптомов  
20       указанного состояния и его осложнений. Необходимое для этого количество соединения представляет собой "терапевтически эффективное количество", как указано ранее в настоящем документе. Необходимая дозировка в каждом  
25       конкретном случае должна быть установлена индивидуально лечащим врачом. При определении необходимой дозировки учитывают такие факторы, как конкретное состояние, конституцию, возраст и характер отклика у пациента.  
30       При лечении зависимости от психоактивных соединений придерживаются того же способа индивидуального введения лекарства под руководством лечащего врача. Как правило, начальная доза составляет примерно 5 мг в день с  
35       постепенным увеличением ежедневной дозы до примерно 150 мг в день для обеспечения заданной дозировки у пациента.

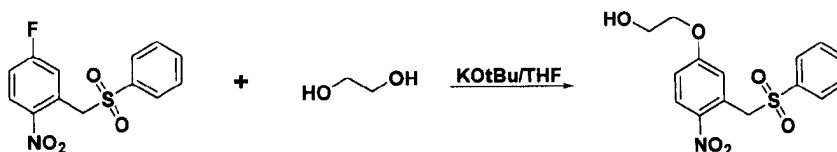
Согласно некоторым вариантам реализации в настоящем изобретении предложены пролекарства соединения формулы I. Используемый в настоящем  
40       документе термин "пролекарство" обозначает соединение, которое может превращаться *in vivo* за счет метаболических процессов (например, путем гидролиза) в соединение формулы I. В данной области техники известны  
45       различные виды пролекарств, такие как пролекарства, описанные, например, в Bundgaard, (ed.), Design of Prodrugs, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), Способы

in Enzymology, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed).  
"Design и Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design и Development, Chapter  
5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., Journal of Drug Delivery Reviews, 8:1-  
38(1992), Bundgaard, J. of Pharmaceutical Sciences, 77:285 et seq. (1988); и  
Higuchi и Stella (eds.) Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems, American  
Chemical Society (1975).

Для пояснения и более полной иллюстрации настоящего изобретения  
ниже приведены конкретные примеры. Данные примеры являются сугубо  
иллюстративными и не ограничивают область и основные принципы  
настоящего изобретения. Термины ЯМР, МС и ВЭЖХ обозначают протонный  
ядерный магнитный резонанс, масс-спектр и высокоэффективную жидкостную  
хроматографию, соответственно. Термины ТГФ, ДМФ и ДМСО обозначают  
тетрагидрофуран, диметилформамид и диметилсульфоксид, соответственно.  
Все анализы методом колоночной хроматографии выполняют с применением  
SiO<sub>2</sub> в качестве твердого носителя. Если не указано иное, все доли  
представляют собой доли по массе.

**Пример 1****[2-(3-Бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-диметиламин****Стадия 1****2-Бензолсульфонилметил-4-фтор-1-нитробензол:**

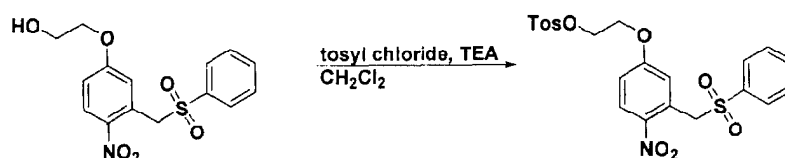
К раствору хлорметилфенилсульфона (10.51 г, 55.13 ммоль) в ТГФ (110 мл) добавляли 5.9 мл (56 ммоль) 1-фтор-4-нитробензола. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и по каплям добавляли 1.0 М *трет*-бутоксид калия в ТГФ (145 мл, 145 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение одного часа. Затем добавляли уксусную кислоту (9 мл, 160 ммоль). Из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь подвергали разделению в солевом растворе (brine) и этилацетате. Затем органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток размешивали в диэтиловом эфире, фильтровали и высушивали в вакууме при 73°С в течение 12 часов. Получали 2-бензолсульфонилметил-4-фтор-1-нитробензол в виде светлого желто-коричневого твердого вещества (10.24 г, 62.8 %): Т.пл.: 169-171 °С; масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 294. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.10-8.14 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 4H), 7.45-7.50 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H, *J* = 9.27 Hz и 2.81 Hz), 5.12 ppm (s, 2H). Элементный анализ C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>FNO<sub>4</sub>S: расч.: C, 52.88; H, 3.41; N, 4.74; найдено: C, 52.63; H, 3.14; N, 4.66;

**Стадия 2****2-(3-Бензолсульфонилметил-4-нитрофенокси)-этанол**

Смесь 2-бензолсульфонилметил-4-фтор-1-нитробензола (10.2 г, 34.7 ммоль), этиленгликоля (80 мл, 1.4 моль) и 1 М *трет*-бутоксид калия в ТГФ (78

мл, 78 ммоль) в ТГФ (50 мл) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 30 минут. После охлаждения примерно до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. К остатку добавляли воду, и смесь выливали в 2.0 N соляную кислоту и лед. Затем смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали в вакууме при 74 °C в течение 20 минут. Получали 2-(3-бензолсульфонилметил-4-нитрофенокси)-этанол в виде темно-коричневой смолы (11.7 г, 100 % выход); масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 336. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.01 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.67-7.73 (m, 1H), 7.54-7.63 (m, 4H), 7.10 (dd, 1H, *J*= 9.51 Hz и 2.93 Hz), 6.85 (d, 1H, *J*=2.81 Hz), 5.12 (s, 2H), 4.88-4.90 (m, 1H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.65 ppm (d, 2H, *J*=4.51 Hz). Элементный анализ C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S: расч.: C, 53.41; H, 4.48; N, 4.15; найдено: C, 53.47; H, 4.69; N, 4.04;

### Стадия 3

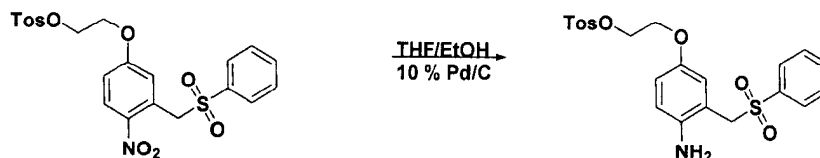


### 2-(3-Бензолсульфонилметил-4-нитрофенокси)-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

Смесь 2-(3-бензолсульфонилметил-4-нитрофенокси)-этанола (8.2 г, 24 ммоль), *p*-толуолсульфонилхлорида (9.39 г, 49.3 ммоль) и триэтиламина (19 мл, 140 ммоль) в метиленхлориде (85 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 4.5 часов. Затем из смеси выпариванием удаляли растворитель и разделяли в метиленхлориде и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали в вакууме при 63°C в течение 30 минут. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с использованием 100% хлороформа и 5% раствора метанола в хлороформе. Остаток высушивали в вакууме при 65 °C в течение 20 минут с получением 2-(3-бензолсульфонилметил-4-нитрофенокси)-этилового

эфира толуол-4-сульфоновой кислоты в виде твердого желтого вещества (8.1 г, 69 %); масс-спектр (-EI,  $[M-H]^-$ )  $m/z$  490.  $^1H$  ЯМР (300 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7.99 (d, 1H,  $J=9.02$  Hz), 7.67-7.75 (m, 3H), 7.54-7.62 (m, 4H), 7.43 (d, 2H,  $J=7.93$  Hz), 7.00 (dd, 1H,  $J=9.15$  Hz и 2.80 Hz), 6.78 (d, 1H,  $J=2.81$  Hz), 5.09 (s, 2H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.13-4.15 (m, 2H), 2.37 ppm (s, 3H). Элементный анализ  $C_{22}H_{21}NO_8S$  0.40 моль  $H_2O$ : расч.: C, 52.98; H, 4.41; N, 2.81; найдено: C, 52.67; H, 4.26; N, 2.61.

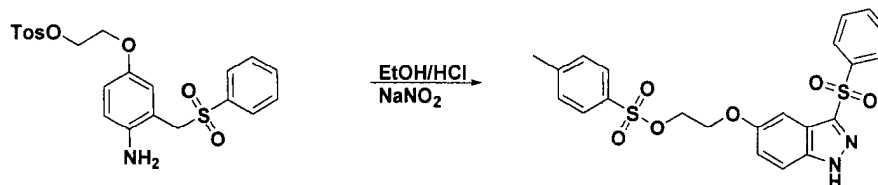
#### Стадия 4



#### 2-(4-Амино-3-бензолсульфонилметил-фенокси)-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

Раствор 2-(3-бензолсульфонилметил-4-нитрофенокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (13.1 г, 26.7 ммоль) в ТГФ (350 мл) и этаноле (250 мл) добавляли к 10 % палладию на углероде (5.8 г) и гидрировали в аппарате-гидрогенизаторе в течение одного часа (начальное давление 30-40 psi.). Смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и высушивали в вакууме при 80 °C в течение 30 минут с получением 2-(4-амино-3-бензолсульфонилметил-фенокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты в виде светло-желтого твердого вещества (11.7 г, 95.1 %): Т.пл.: 144-6 °C; Масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  462.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  7.72-7.75 (m, 4H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.44 (d, 2H,  $J=8.05$  Hz), 6.52 (d, 2H,  $J=1.58$  Hz), 6.29-6.30 (m, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.46 (s, 2H), 4.16-4.18 (m, 2H), 3.79-3.82 (m, 2H), 2.38 ppm (s, 3H). Элементный анализ  $C_{22}H_{23}NO_6S$ : расч.: C, 57.25; H, 5.02; N, 3.03; найдено: C, 57.60; H, 4.98; N, 3.10.

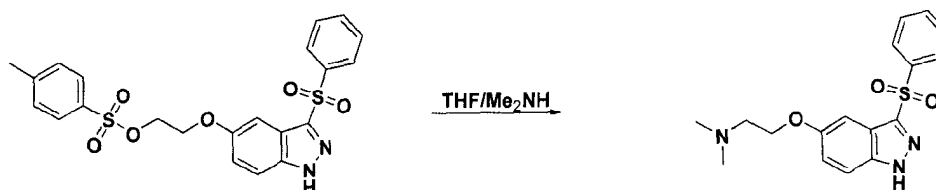
#### Стадия 5



## 2-(3-Бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

К смеси 2-(4-амино-3-бензолсульфонилметил-фенокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (11.7 г, 25.3 ммоль) в этаноле (350 мл) и 1.0 N соляной кислоты (425 мл) добавляли по каплям нитрат натрия (2.67 г, 38.7 ммоль) в воде (50 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1.5 часов, добавляли твердый карбонат натрия до достижения щелочного pH. Реакционную смесь перемешивали в течение еще 2 часов. Затем из смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь экстрагировали теплым этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 2 % раствор метанола в хлороформе, с получением 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты в виде твердого оранжевого вещества (9.54 г, 79.5 %): Т.пл.: 174-7 °C; масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 471. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.11 (s, 1H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.74-7.77 (m, 2H), 7.62-7.66 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 3H), 7.39 (d, 2H, *J*=8.05 Hz), 7.24 (d, 1H, *J*=2.32 Hz), 6.97-7.00 (m, 1H), 4.35-4.37 (m, 2H), 4.21-4.23 (m, 2H), 2.33 ppm (s, 3H).

### Стадия 6

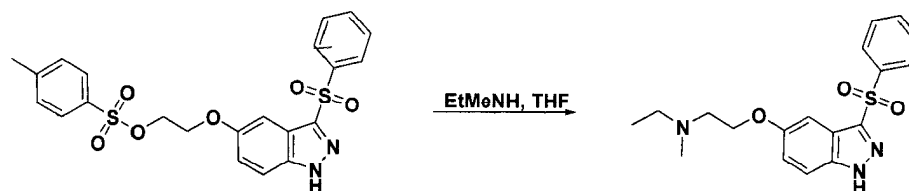


### [2-(3-Бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-диметиламин

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.341 г, 0.722 ммоль) в 2.0 N диметилаmine в ТГФ (9 мл, 18 ммоль) перемешивали при 70 °C в течение 6 часов в запаянной трубке. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором.

Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток разделяли в смеси этилацетат/водный карбонат калия. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Получали [2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-диметиламин в виде светлого желто-коричневого твердого вещества (0.167 г, 67.1 %). Соединение растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания в вакууме в течение 12 часов при 70 °С, получали гидрохлорид в виде светло-оранжевой пены (94.0 мг); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 346. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.22 (s, 1H), 10.00 (br, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.42 (d, 1H, *J* = 2.20 Hz), 7.17-7.20 (m, 1H), 4.39-4.42 (m, 2H), 3.52-3.53 (m, 2H), 2.84 ppm (s, 6H).

## Пример 2

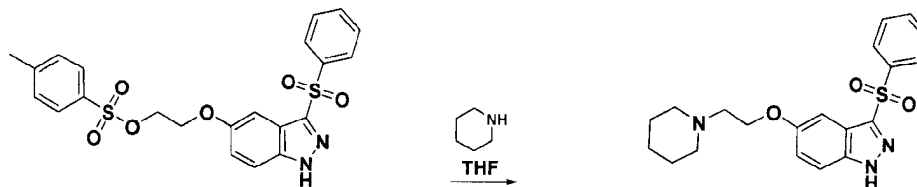


### [2-(3-Бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-этилметиламин

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.364 г, 0.770 ммоль) и N-этилметиламина (0.95 мл, 11 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали в течение 6 часов при 70 °С в запаянной трубке. После небольшого охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания в вакууме при комнатной температуре в течение 1.5 часов, образовавшееся твердое вещество цвета буйволовой кожи (0.249 г, 89.9%), [2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-этилметиламин, растворяли в метаноле и метиленхлориде и добавляли эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания при 80 °С в

течение 12 часов получали гидрохлорид в виде светло-оранжевой пены (0.253 г); Масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  360.  $^1H$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 14.23 (s, 1H), 9.95 (br, s, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.42 (d, 1H,  $J=2.32$  Hz), 7.19 (dd, 1H,  $J=9.15$  Hz и 2.32 Hz), 4.41-4.43 (m, 2H), 3.55-3.60 (m, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.11-3.17 (m, 1H), 2.82 (d, 3H,  $J=4.63$  Hz), 1.22-1.25 ppm (m, 3H).

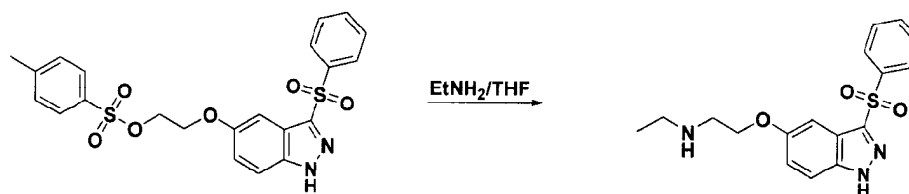
### Пример 3



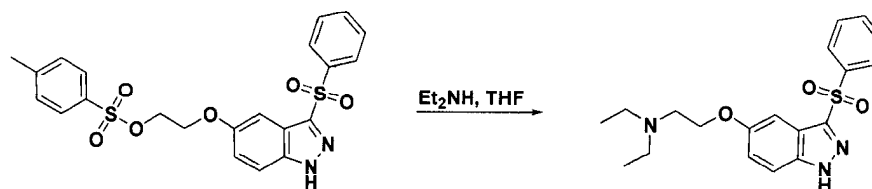
### 3-Бензолсульфонил-5-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1H-индазол

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.386 г, 0.817 ммоль) и пиперидина (1.0 мл, 10 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в течение 6 часов в запаянной трубке. После небольшого охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором. Фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания в вакууме при 80 °С в течение 20 минут получали 3-бензолсульфонил-5-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1H-индазол в виде светло-желтого твердого вещества (0.275 г, 87.3%). Это вещество растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Полученную смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 70 °С в течение примерно 12 часов с получением гидрохлорида в виде желтого твердого вещества (0.268 г): Т.пл.: 249-250 °С; масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  386.  $^1H$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 14.24 (s, 1H), 10.02-10.03 (br, 1H), 7.97-7.99 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.41 (d, 1H,  $J=2.32$  Hz), 7.18 (dd, 1H,  $J=9.15$  Hz и 2.33 Hz), 4.44-4.46 (m, 2H), 3.48-3.51 (m, 4H), 2.94-3.04 (m, 2H), 1.65-1.77 (m, 5H), 1.31-1.42 ppm (m, 1H). Элементарный анализ  $C_{20}H_{23}N_3O_3S \cdot 1.00$  моль HCl  $\cdot$  0.15 моль  $H_2O$ : расч.: C, 56.57; H, 5.77; N, 9.90; найдено: C, 56.34; H, 5.88; N, 9.57.



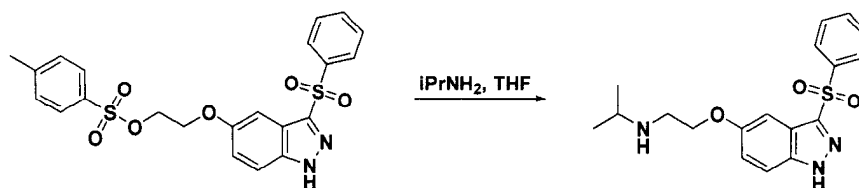
**Пример 4****[2-(3-Бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]-этиламин**

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.361 г, 0.764 ммоль) в 2.0 N этилаmine в ТГФ (9 мл, 18 ммоль) перемешивали при 70 °С в течение 6 часов в запаянной трубке. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали способом испарительной хроматографии с применением 10 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при 68 °С в течение 20 минут, получали [2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]-этиламин в виде светло-коричневой смолы (0.116 г, 43.9 %). Это вещество растворяли в хлороформе и метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания при 74°С в течение 13.5 часов в вакууме получали гидрохлорид в виде твердого вещества цвета буйволовой кожи (0.113 г): Т.пл.: 248-50 °С (разл.). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 346. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.23 (s, 1H), 8.81 (br, 2H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, *J*=2.07 Hz), 7.19 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.31 (t, 2H, *J*=5.00 Hz), 3.35 (br, 2H), 3.00-3.05 (m, 2H), 1.18-1.22 ppm (m, 3H).

**Пример 5****[2-(3-Бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]-диэтиламин**

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира  
 толуол-4-сульфоновой кислоты (0.420 г, 0.889 ммоль) и диэтиламина (1.0 мл,  
 9.7 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в течение 6 часов в  
 запаянной трубке. Добавляли дополнительное количество диэтиламина (1.0  
 мл, 9.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в запаянной  
 трубке в течение 6 часов. После небольшого охлаждения из реакционной смеси  
 выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и  
 водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и  
 соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали  
 и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с  
 применением 7.5 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания в  
 вакууме при 80 °С в течение 20 минут получали [2-(3-бензолсульфонил-1Н-  
 индазол-5-илокси)-этил]-диэтиламин в виде бледно-желтого твердого вещества  
 (0.155 г, 46.6 %). Это вещество растворяли в метаноле и хлороформе и  
 добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в  
 вакууме при 74 °С в течение 13.5 часов с получением гидрохлорида в виде  
 светло-оранжевой пены (0.163 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 374. <sup>1</sup>H ЯМР  
 (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.24 (s, 1H), 9.94 (br, 1H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.56-7.68  
 (m, 4H), 7.41 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.16-7.19 (m, 1H), 4.40-4.43 (m, 2H), 3.52 (br, 2H),  
 3.19-3.23 (m, 4H), 1.23 ppm (t, 6H, *J*= 7.20 Hz). Элементный анализ C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S  
 · 1.00 моль HCl · 0.20 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 55.18; H, 5.95; N, 10.16; найдено: C,  
 54.85; H, 5.85; N, 10.02.

### Пример 6



### [2-(3-Бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-изопропиламин

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира  
 толуол-4-сульфоновой кислоты (0.378 г, 0.800 ммоль) и изопропиламина (1.0

мл, 12 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в течение 6 часов в запаянной трубке. Добавляли дополнительное количество изопропиламина (1.0 мл, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 6 часов в запаянной трубке. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 10 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при 80 °С в течение 30 минут получали [2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-изопропиламин в виде бледно-желтого твердого вещества (0.110 г, 38.2 %). Это вещество растворяли в метаноле и хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 74 °С в течение 13.5 часов с получением гидрохлорида в виде грязно-белого твердого вещества (0.117 г): Т.пл.: 275-7 °С (разл.); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 360. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14.22 (br, 1H), 8.75 (br, 2H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.41 (d, 1H, J=2.08 Hz), 7.19 (dd, 1H, J= 9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.34-3.40 (m, 3H), 1.25 ppm (d, 6H, J=6.59 Hz). Элементный анализ C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1.00 моль HCl 0.10 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 54.36; H, 5.36; N, 10.57; найдено: C, 54.02; H, 5.42; N, 10.22.

### Пример 7

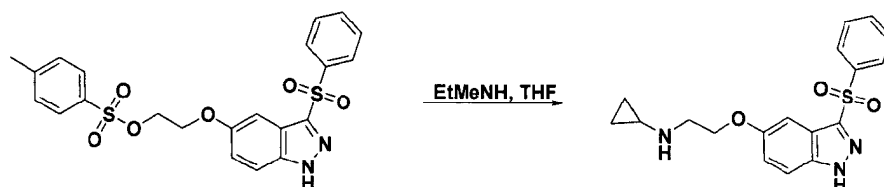


### [2-(3-Бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-бутиламин

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.348 г, 0.736 ммоль) и н-бутиламина (1.0 мл, 10 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в течение 6 часов в запаянной

трубке. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором, 5  
высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 7.5–10 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при 55 °C в течение 40 минут, получали [2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]-бутиламин в виде светло-бежевого полутвердого вещества (0.105 г, 38.2 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный 10  
гидрохлорид. Образовавшееся твердое вещество фильтровали и высушивали в вакууме при 75 °C в течение 16.5 часов с получением гидрохлорида в виде твердого белого вещества (0.0813 г): Т.пл.: 271-3 °C разл.; масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 374. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.27-14.35 (br, 1H), 8.98-9.00 (br, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.62-7.76 (m, 4H), 7.46 (d, 1H, *J*=2.19 Hz) 7.25 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.29 Hz), 4.38-4.41 (m, 2H), 3.41-3.44 (m, 2H), 3.03 (t, 2H, *J*=7.87 Hz), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.33-1.45 (m, 2H), 0.94 ppm (t, 3H, *J*=7.32 Hz). Элементный 20  
анализ C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 0.05 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 55.55; H, 5.91; N, 10.23; найдено: C, 55.23; H, 5.87; N, 10.09.

### Пример 8

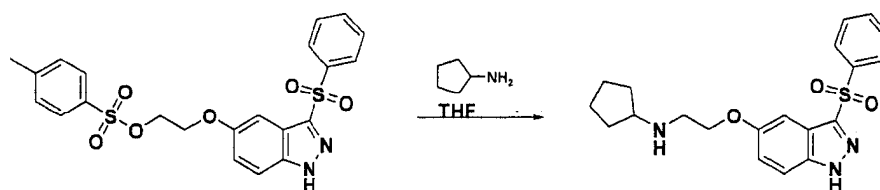


### [2-(3-Бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]-циклопропиламин

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этилового эфира 40  
толуол-4-сульфоновой кислоты (0.336 г, 0.711 ммоль) и циклопропиламина (1.0 мл, 14 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °C в течение 6 часов в запаянной трубке. Добавляли дополнительное количество циклопропиламина (1.0 мл, 14 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 часов при 45  
80 °C в запаянной трубке. После небольшого охлаждения из реакционной

смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 5 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при температуре 55 °С в течение 25 минут, получали [2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этил]-циклопропиламин в виде светло-желтой пены (0.127 г, 50.0 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 75 °С в течение 16.5 часов с получением гидрохлорида в виде твердого вещества цвета буйволловой кожи (0.131 г): Т.пл.: 184-5 °С разл.; масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 358. <sup>1</sup>Н ЯМР (300 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 14.33 (s, 1H), 9.33 (br, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.60-7.76 (m, 4H), 7.47 (d, 1H, *J*=2.11 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J*= 9.15 Hz и 2.38 Hz), 4.40-4.43 (m, 2H), 3.49-3.52 (m, 2H), 2.81-2.88 (m, 1H), 1.62-1.72 (m, 2H), 0.92-0.97 (m, 2H), 0.77-0.87 ppm (m, 2H).

### Пример 9

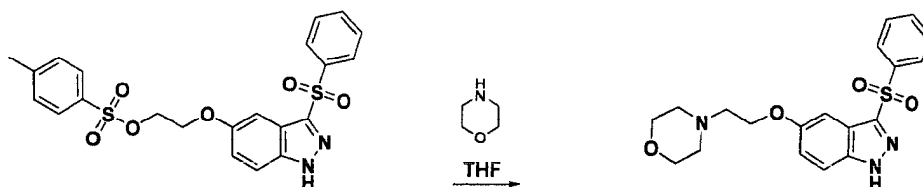


#### 3-Бензолсульфонил-5-(2-циклопентиламиноэтокс)-1Н-индазол

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.345 г, 0.730 ммоль) и циклопентиламина (1.0 мл, 10 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали в запаянной трубке при 70 °С в течение 6 часов и 80 °С в течение 6 часов. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 7.5 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при 57 °С в течение 25 минут, получали 3-бензолсульфонил-5-(2-циклопентиламиноэтокс)-1Н-индазол в виде желтой

пены (0.137 г, 48.8 %). Это вещество растворяли в метаноле и хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 75 °С в течение 16.5 часов с получением гидрохлорида в виде  
 5 твердого белого вещества (0.0956 г): Т.пл.: 255-8 °С(разл.); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 386. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14.31-14.41 (br, 1H), 9.13-9.14 (br, 2H), 8.03-8.06 (m, 2H), 7.62-7.76 (m, 4H), 7.46 (d, 1H, *J*=2.10 Hz) 7.25 (dd, 1H, *J*= 9.15 Hz и 2.29 Hz), 4.39-4.42 (m, 2H), 3.58-3.63 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 1.99-2.05 (m, 2H), 1.67-1.82 (m, 4H), 1.53-1.62 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S : 1.00 моль HCl : 0.50 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 55.74; H, 5.85; N, 9.75; найдено: C, 55.39; H, 5.74; N, 9.62.

### Пример 10

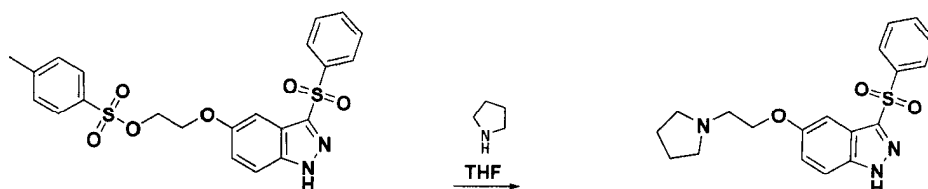


### 3-Бензолсульфонил-5-(2-морфолин-4-ил-этокси)-1H-индазол

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.359 г, 0.760 ммоль) и морфолина (1.0 мл, 11 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в течение 6 часов в запаянной  
 30 трубке. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 5 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при 57 °С в течение 20  
 40 минут, получали 3-бензолсульфонил-5-(2-морфолин-4-ил-этокси)-1H-индазол в виде грязно-белой пены (0.0443 г, 15.1 %). Это вещество растворяли в метаноле и хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь

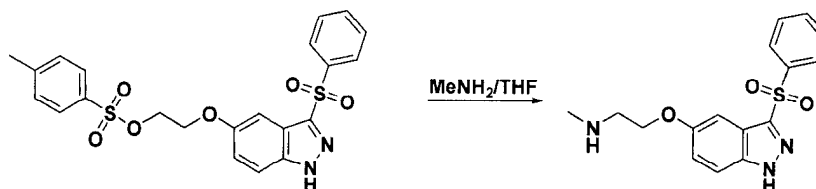
концентрировали и высушивали в вакууме при 75 °С в течение 16.5 часов с получением гидрохлорида в виде светло-оранжевой пены (0.0411 г). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 388. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.31 (s, 1H), 10.82-88 (br, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 7.62-7.76 (m, 4H), 7.49 (d, 1H, *J*=2.10 Hz), 7.26 (dd, 1H, *J*=9.14 Hz и 2.28 Hz), 4.54 (s, 2H), 4.02 (d, 2H, *J*=11.71 Hz), 3.80-3.87 (m, 2H), 3.51-3.73 (m, 4H), 3.19-3.31 ppm (m, 2H).

### Пример 11

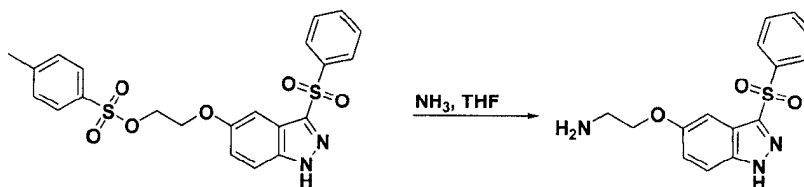


### 3-Бензолсульфонил-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1H-индазол

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.347 г, 0.734 ммоль) и пирролидина (1.0 мл, 12 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 6 часов. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 7.5 % раствора метанола в хлороформе. После высушивания при 55 °С в вакууме, получали 3-бензолсульфонил-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1H-индазол в виде бледно-желтого твердого вещества (0.0595 г, 21.8 %). Это вещество растворяли в метаноле и хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 75 °С в течение 16.5 часов с получением гидрохлорида в виде желтой пены (0.0598 г). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 372. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.30 (s, 1H), 10.35 (br, 1H), 8.05 (d, 2H, *J*=7.04 Hz), 7.63-7.75 (m, 4H), 7.48 (d, 1H, *J*=1.83 Hz) 7.25-7.29 (m, 1H), 4.45-4.48 (m, 2H), 3.66 (s, br, 4H), 3.18-3.19 (m, 2H), 1.94-2.06 ppm (m, 4H).

**Пример 12****[2-(3-Бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]-метиламин**

Раствор 2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.340 г, 0.720 ммоль) в 2.0 М метиламине в ТГФ (8 мл, 16 ммоль) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение примерно 15.5 часов. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в хлороформе и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 10 % раствора метанола в хлороформе и смеси 1.0 % гидроксид аммония/10% раствор метанола в хлороформе. После высушивания при 57 °С в вакууме в течение 20 минут, получали [2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]-метиламин в виде светло-желтого полутвердого вещества (0.0461 г, 19.4 %). Это вещество растворяли в метаноле и хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 73 °С в течение 20 часов с получением гидрохлорида в виде желтовато-коричневой пены (0.0422 г). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 332. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ14.24 (s, 1H), 8.89 (s, 2H), 7.96-7.99 (m, 2H), 7.53-7.68 (m, 4H), 7.40 (d, 1H, *J*=2.19 Hz), 7.25 (dd, 1H, *J*= 9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.30-4.32 (m, 2H), 3.33-3.35 (m, 2H), 2.60-2.63 ppm (m, 3H).

**Пример 13**



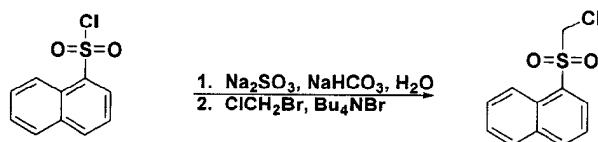
**2-(3-Бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этиламин**

В ходе пяти различных реакций, жидкий аммиак (примерно 10 мл) добавляли к  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  раствору 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (1.72 г, 3.63 ммоль) в ТГФ (48 мл). Смесь обычно оставляли нагреваться до комнатной температуры. Затем смесь нагревали в запаянной трубке в течение примерно 16-35 часов при 70-100  $^{\circ}\text{C}$ . После охлаждения примерно до комнатной температуры, объединенные реакционные смеси выливали в избыток раствора бикарбоната натрия и экстрагировали хлороформом или метиленхлоридом. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя смесь 0.75 % гидроксид аммония /7.5% раствор метанола в хлороформе. Далее остаток очищали способом ВЭЖХ с применением 30-80% смеси (хлороформ/метанол(8:2)/ТЭА (триэтаноламин)) в растворе гептан/ТЭА. После концентрирования и высушивания получали 2-(3-бензолсульфонил-1Н-индазол-5-илокси)-этиламин в виде твердого белого вещества, к которому добавляли метанол и эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания в течение 30 часов в вакууме при 83  $^{\circ}\text{C}$  получали гидрохлорид в виде твердого вещества кремового цвета (0.0951 г, 7.4 %): Т.пл.:  $>300\text{ }^{\circ}\text{C}$ ; масс-спектр (-EI,  $[\text{M}-\text{H}]^+$ )  $m/z$  316.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$ 14.24(s, 1H), 8.09 (br,s, 3H), 7.96-7.98 (m, 2H), 7.56-7.68 (m, 4H), 7.39 (d, 1H,  $J=2.20\text{ Hz}$ ), 7.17 (dd, 1H,  $J=9.15\text{ Hz}$  и  $2.32\text{ Hz}$ ), 4.22-4.25 (m, 2H), 3.20-3.24 ppm (m, 2H). Элементный анализ  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.00\text{ моль HCl} \cdot 0.85\text{ моль H}_2\text{O}$ : расч.: C, 48.81; H, 4.83; N, 11.38; найдено: C, 48.65; H, 4.77; N, 11.00.

**Пример 14**

**Диметил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин**

## Стадия 1



## 1-Хлорметансульфонил-нафтаден

Смесь 1-нафтаденсульфонил хлорида (20.2 г, 89.1 ммоль), сульфата натрия (22.5 г, 178 ммоль) и бикарбоната натрия (15.1 г, 180 ммоль) в воде (125 мл) перемешивали при 100 °С в течение одного часа. После охлаждения до комнатной температуры в течение 40 минут, добавляли бромхлорметан (90 мл, 1.4 моль) и бромид тетрабутиламмония (2.87 г, 8.91 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при 75 °С в течение 14.5 часов. После охлаждения до комнатной температуры, фазы реакционной смеси разделяли и органическую фазу концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 100 % этилацетат. После концентрирования добавляли гексан, чтобы способствовать затвердеванию, и смесь снова концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 20 минут получали 1-хлорметансульфонил-нафтаден в виде бледно-желтого твердого вещества (19.0 г, 88.8 %). Т.пл. 103-5 °С. Масс-спектр (+EI, M<sup>+</sup>) *m/z* 240. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ8.64-5 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, *J*=8.23 Hz), 8.27 (dd, 1H, *J*=7.33 Hz и 1.22 Hz), 8.16-8.18 (m, 1H), 7.71-7.81 (m, 3H), 5.40 ppm, (s, 2H). Элементный анализ C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>S: расч.: C, 54.89; H, 3.77; N, 0.00; найдено: C, 54.98; H, 3.81; N, 0.00.

## Стадия 2

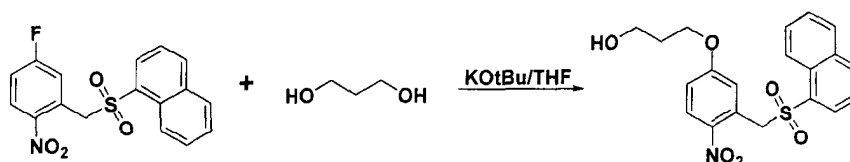


## 1-(5-Фтор-2-нитро-фенилметансульфонил)-нафтаден

К охлажденной смеси 1-хлорметансульфонил-нафтадена (19.7 г, 81.8 ммоль) и 1-фтор-4-нитробензола (8.7 мл, 82 ммоль) в сухом ТГФ (197 мл) добавляли по каплям 1.0М *трет*-бутоксид калия в ТГФ (205 мл, 205 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере

азота в течение 1.5 часов. Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (16 мл, 280 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа 40 минут, реакционную смесь концентрировали и разделяли в теплом этилацетате и солевом растворе. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Твердый остаток перемешивали в эфире, фильтровали и высушивали при 82 °С в вакууме в течение 1 часа. Вышеуказанная процедура приводила к образованию 1-(5-фтор-2-нитро-фенилметансульфонил)-нафтадена в виде коричневого/рыжевато-го твердого вещества (19.9 г, 70.6 %): Т.пл.: 155-160 °С; масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 344. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.50-8.52 (m, 1H), 8.33 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.06-8.14 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H, *J*=7.32 Hz и 1.22 Hz), 7.62-7.74 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 5.23 ppm (s, 2H). Элементный анализ C<sub>17</sub>H<sub>12</sub> FNO<sub>4</sub>S: расч.: C, 59.12; H, 3.50; N, 4.06; найдено: C, 58.77; H, 3.30; N, 3.92.

### Стадия 3:

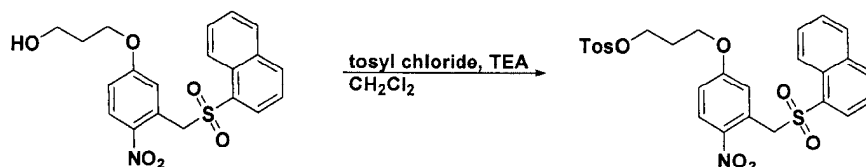


### 3-[3-(Нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-пропан-1-ол

К смеси 1-(5-фтор-2-нитро-фенилметансульфонил)-нафтадена (19.9 г, 57.6 ммоль) и 1,3-пропандиола (49 мл, 680 ммоль) в сухом ТГФ (17 мл) добавляли по каплям 1.0 М *трет*-бутоксид калия в ТГФ (123 мл, 123 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение 1 часа. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры. К реакционной смеси добавляли воду и ее выливали в смесь льда и 2.0 N соляной кислоты. Затем смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 60% раствора этилацетата в гексане и 100% этилацетата. Получали твердое желтое вещество (12.9 г, 55.8 % выход), 3-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-пропан-1-ол: Т.пл.: 134-5 °С;

масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>)  $m/z$  400. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ8.50-8.53 (m, 1H), 8.31 (d, 1H,  $J=8.17$  Hz), 8.10-8.12 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 2H), 7.61-7.71 (m, 3H), 7.06 (dd, 1H,  $J=9.15$  Hz и 2.80 Hz), 6.78 (d, 1H,  $J=2.81$  Hz), 5.23 (s, 2H), 4.52-4.55 (m, 1H), 3.91-3.94 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 2H), 1.71-1.78 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>6</sub>S: расч.: C, 59.84; H, 4.77; N, 3.49; найдено: C, 59.78; H, 4.41; N, 3.43.

#### Стадия 4



#### 3-[3-(Нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-пропиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-пропан-1-ола (12.9 г, 32.1 ммоль), *p*-толуолсульфонил хлорида (24.6 г, 129 ммоль) и триэтиламина (37 мл, 270 ммоль) в метиленхлориде (300 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота. Через 2 часа, добавляли вторую порцию *p*-толуолсульфонил хлорида (12.1 г, 63.5 ммоль). Реакцию перемешивали в течение более 2 часов и затем концентрировали. Остаток разделяли в метиленхлориде и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 20-50% раствор этилацетата в гексане, 100 % этилацетат и затем 100 % метиленхлорид (вследствие ограниченной растворимости). Желтое твердое вещество (13.0 г, 73.0 %) получали в виде 2-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты: Т.пл.: 162-4 °C; масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>)  $m/z$  554. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ8.52-8.54 (m, 1H), 8.31 (d, 1H,  $J=8.18$  Hz), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 2H), 7.62-7.73 (m, 5H), 7.35 (d, 2H,  $J=7.93$  Hz), 6.92 (dd, 1H,  $J=9.15$  Hz и 2.81 Hz), 6.73 (d, 1H,  $J=2.80$  Hz), 5.22 (s, 2H), 4.09 (t, 2H,  $J=5.98$  Hz), 3.79-3.82 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.91-1.97 ppm (m, 2H). Элементный анализ

$C_{27}H_{25}NO_8S_2$ : расч.: C, 58.37; H, 4.54; N, 2.52; найдено: C, 58.13; H, 4.43; N, 2.41.

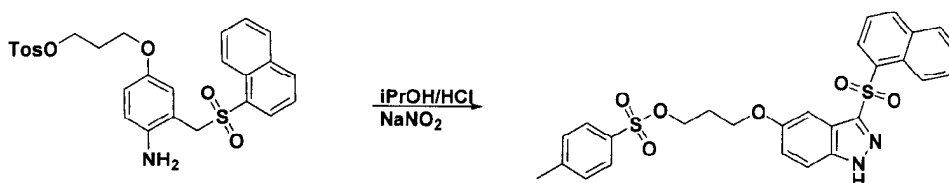
### Стадия 5



### 3-[4-Амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фенокси]-пропиловый эфир толуол-4-сульфоной кислоты

Этанол (30 мл) и 10 % палладий на углероде (0.439 г) добавляли к горячему раствору 2-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоной кислоты (0.785 г, 1.41 ммоль) в горячем, безводном ТГФ (40 мл). Реакционную смесь гидрировали в аппарате-гидрогенизаторе в течение 2 часов (начальное давление 43 psi). Затем реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Остаток высушивали при 75 °С в вакууме в течение 20 минут с получением 3-[4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фенокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоной кислоты в виде коричневатого-зеленого полутвердого вещества (0.627 г, 84.4 %). Масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  526.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.61 (d, 1H,  $J=8.42$  Hz), 8.25 (d, 1H,  $J=8.17$  Hz), 8.02-8.07 (m, 2H), 7.59-7.72 (m, 5H), 7.39 (d, 2H,  $J=7.93$  Hz), 6.56 (d, 1H,  $J=8.17$  Hz), 6.44-6.47 (m, 1H), 6.01 (d, 1H,  $J=2.81$  Hz), 4.62 (s, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 3.36-3.39 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.71-1.79 ppm (m, 2H).

### Стадия 6

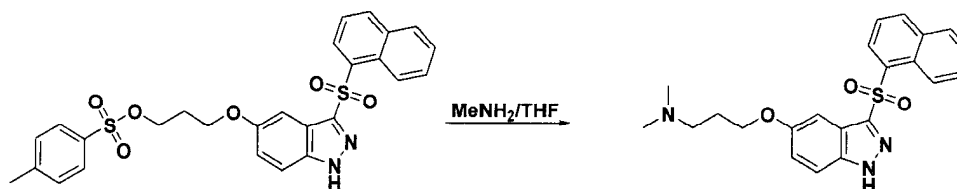


### 3-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоной кислоты

Изопропанол (205 мл) и 1.0 N соляную кислоту (200 мл) добавляли к 3-[4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фенокси]-пропиловому эфиру толуол-4-

сульфоновой кислоты (8.1 г, 15 ммоль). Из-за ограниченной растворимости реакционную смесь нагревали. Затем добавляли нитрат натрия (1.6 г, 2.3 ммоль) в воде (22 мл). Для увеличения растворимости к реакционной смеси добавляли дополнительное количество изопропанола (100 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа, добавляли карбонат натрия до достижения щелочного pH. Затем указанную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. После концентрирования, остаток разделяли в этилацетате и воде. Затем органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 50 % раствора этилацетата в гексане. Получали светло-янтарное полутвердое вещество (3.3 г, 41 %), 3-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты. Масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 535. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.08(s, 1H), 8.78 (d, 1H, *J*=8.78 Hz), 8.55 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.28 (d, 1H, *J*=8.17 Hz), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.73-7.77 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 4H), 7.48 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.03-7.06 (m, 3H), 6.88-6.91 (m, 1H), 4.17 (t, 2H, *J*=5.98 Hz), 3.85-3.88 (m, 2H), 2.00-2.03 (m, 2H), 1.97 ppm (s, 3H). Элементный анализ C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 0.10 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 60.23; H, 4.53; N, 5.20; найдено: C, 59.92; H, 4.30; N, 5.17.

### Стадия 7

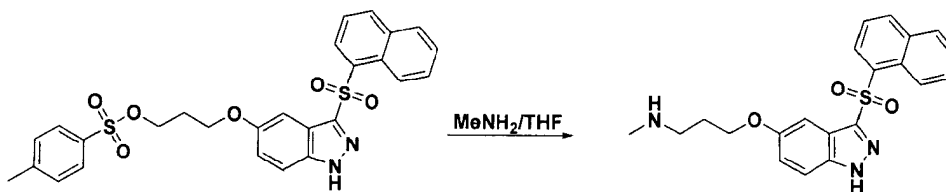


### Диметил-{3-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропил}-амин

Раствор 3-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (1.02 г, 1.89 ммоль) в 2.0 М диметилаmine в ТГФ (20 мл, 40 ммоль) перемешивали в течение 16 часов при 70 °C в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры,

реакционную смесь концентрировали и разделяли в хлороформе и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 0.5 % гидроксид аммония /5.0 % раствор метанола в хлороформе. Диметил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин получали в виде светло-желтого твердого вещества (0.453 г, 58.5 %). Затем к этому соединению добавляли метанол и эфирный гидрохлорид. Образовавшийся раствор концентрировали и высушивали в течение 14 часов при 84 °С в вакууме. Диметил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин гидрохлорид получали в виде очень светлого желтого твердого вещества (0.455 г): Т.пл.: 264-5 °С; масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 408. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.17(s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, *J*=8.67 Hz), 8.53 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, *J*=2.08 Hz), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.07-4.10 (m, 2H), 3.19-3.23 (m, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.11-2.18 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl: расч.: C, 59.25; H, 5.42; N, 9.42; найдено: C, 58.97; H, 5.58; N, 9.23.

### Пример 15

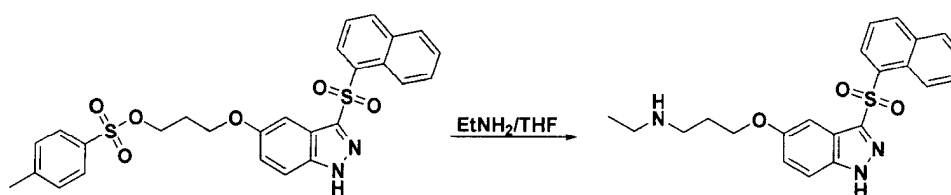


### Метил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.422 г, 0.786 ммоль) в 2.0 М метиламине в ТГФ (8.0 мл, 16 ммоль). перемешивали в течение 15 часов при 70 °С в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали и разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором. Водные фазы экстрагировали хлороформом, и обе органические фазы

объединяли и высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 0.75 % гидроксид аммония/7.5 % раствор метанола в хлороформе. Метил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин получали в виде светло-желтой пены (0.209 г, 67.2 %). К этому соединению добавляли метанол и эфирный гидрохлорид. Образовавшийся раствор концентрировали и высушивали в течение 14 часов при 84 °С в вакууме. Гидрохлорид получали в виде светло-желтой пены (0.217 г). Масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 394. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.16 (s, 1H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.67 (s, br, 2H), 8.52 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.70-7.75 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, *J*=2.19 Hz), 7.08-7.11 (m, 1H), 4.09 (t, 2H, *J*=5.98 Hz), 3.05 (s, br, 2H), 2.55 (s, 3H), 2.05-2.11 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ·1.00 моль HCl/0.45 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 57.32; H, 5.25; N, 9.55; найдено: C, 57.64; H, 5.33; N, 9.39.

### Пример 16



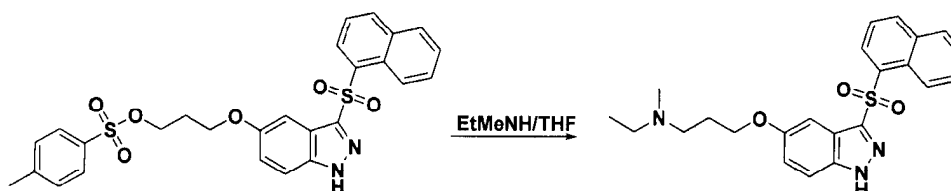
### Этил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) в 10 мл 2.0 М этиламина/ТГФ (20 ммоль) перемешивали при 90 °С в течение примерно 2 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате и дважды промывали водным бикарбонатом калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 0.75 % гидроксид аммония/7.5 % раствор метанола в хлороформе. После высушивания при 66 °С в вакууме в течение 20



минут получали этил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин в виде светло-желтой пены (43.0 мг, 70.0%). Это вещество растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания в вакууме при 83 °С в течение 16 часов получали гидрохлорид в виде бледно-желтого полутвердого вещества (41.7 мг, 62.3%). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 410; <sup>1</sup>Н ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14.14-14.18 (br, 1H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.56-8.72 (br, 2H), 8.52 (dd, 1h, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, *J*=2.08 Hz), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.09-4.12 (m, 2H), 3.03-3.07 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.05-2.12 (m, 2H), 1.15-1.19 ppm (m, 3H). Элементный анализ C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 1.20 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 56.51; H, 5.69; N, 8.99; найдено: C, 56.20; H, 5.36; N, 8.81.

### Пример 17

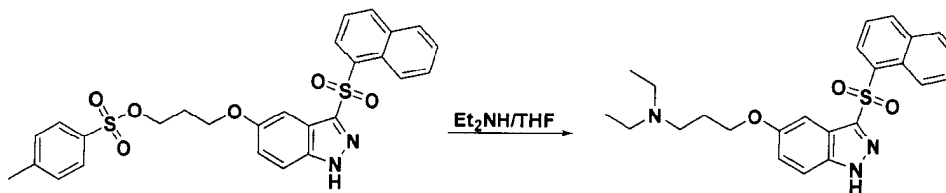


### Этилметил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) и метиэтиламина (0.45-0.75 ммоль) перемешивали при 90 °С в течение примерно 2 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате и дважды промывали водным бикарбонатом калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Затем смесь концентрировали и высушивали в течение 29 часов при 80°С в вакууме. Этилметил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин гидрохлорид представлял собой желтовато-

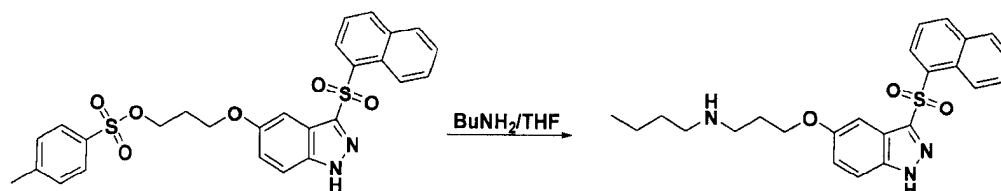
коричневое полутвердое вещество (53.2 мг, 77.1%); масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  424.  $^1H$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 14.14-14.17 (br, 1H), 9.71-9.77 (br, 1H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H,  $J=7.44$  Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H,  $J=8.30$  Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.29 (d, 1H,  $J=2.19$  Hz), 7.08-7.10 (m, 1H), 4.08-4.11 (m, 2H), 3.04-3.25 (m, 2H), 2.72 (s, 3H), 1.18-1.21 ppm (m, 3H). Элементный анализ  $C_{23}H_{25}N_3O_3S \cdot 1.00$  моль HCl: 0.90 моль  $H_2O$ : расч.: C, 58.01; H, 5.88; N, 8.82; найдено: C, 58.37; H, 5.55; N, 8.50.

### Пример 18

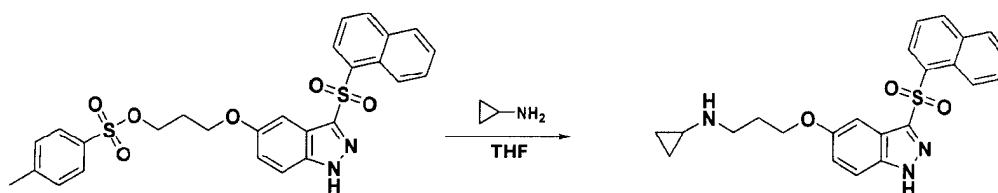


### Диэтил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропил}-амин

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) и диэтиламина (0.45-0.75 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 90 °C в течение примерно 2 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате и дважды промывали водным бикарбонатом калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле и хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 80 °C в течение 17 часов. Диэтил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропил}-амин гидрохлорид представлял собой желтовато-коричневую пену (69.9 мг, 98.3 %); масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  438.  $^1H$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 14.13-14.11 (br, 1H), 9.59-9.63 (br, 1H), 8.75 (d, 1H,  $J=8.42$  Hz), 8.51 (dd, 1H,  $J=7.44$  Hz и 1.10 Hz), 8.27 (d, 1H,  $J=8.29$  Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.05-7.11 (m, 2H), 4.10 (t, 2H,  $J=5.98$  Hz), 3.11-3.25 (m, 6H), 2.09-2.24 (m, 2H), 1.18 ppm (t, 6H,  $J=7.20$  Hz).

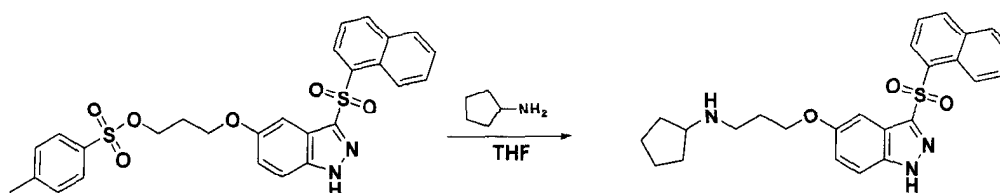
**Пример 19****Бутил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин**

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) и бутиламина (0.45-0.75 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 90 °С в течение примерно 2 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате и дважды промывали водным бикарбонатом калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания в вакууме при 80 °С в течение 17 часов получали бутил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин гидрохлорид в виде светло-оранжевого полутвердого вещества (43.3 мг, 60.9 %); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 438. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 13.8-14.2 (br, 1H), 8.75 (d, 1H, *J*=8.66 Hz), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, *J*=2.07 Hz), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.08-4.11 (m, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H), 1.26-1.33 (m, 4H), 0.88-0.84 ppm (m, 3H).

**Пример 20****Циклопропил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин**

Раствор 3-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) и циклопропиламина (0.45-0.75 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 90 °C в течение примерно 2 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате и дважды промывали водным бикарбонатом калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток дважды очищали методом флэш-хроматографии с применением смесей 0.75% гидроксид аммония/7.5 % раствор метанола в хлороформе и 0.5 % гидроксид аммония/5.0 % раствор метанола в хлороформе с получением циклопропил-{3-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропил}-амина в виде прозрачной желтой пленки (51.0 мг, 80.7%). Указанное соединение растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания в вакууме в течение 24 часов при 83 °C получали гидрохлорид в виде желтой пены (48.9 мг, 71.2%); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 422. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.15 (s, 1H), 9.01 (s, 2H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, J=8.29 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.51-7.65 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, J=2.19 Hz), 7.08-7.11 (m, 1H), 4.11 (t, 2H, J=6.10 Hz), 3.11-3.20 (br, s, 2H), 2.65-2.75 (m, 1H), 2.08-2.15 (m, 2H), 0.83-0.87 (m, 2H), 0.70-0.77 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 0.70 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 58.70; H, 5.44; N, 8.93; найдено: C, 58.70; H, 5.09; N, 8.68.

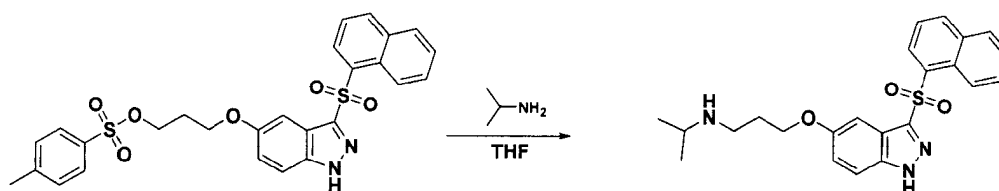
### Пример 21



Циклопентил-{3-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропил}-амин

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропилового  
 эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) и  
 цикlopентиламина (0.45-0.75 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 90 °С в  
 течение 2 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной  
 температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель.  
 Остаток разделяли в этилацетате и дважды промывали водным бикарбонатом  
 калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния,  
 фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-  
 хроматографии с применением смеси 0.75% гидроксид аммония/7.5% раствор  
 метанола в хлороформе с получением цикlopентил-{3-[3-(нафтаден-1-  
 сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амина в виде бежевой пены (70.6 мг,  
 100%). Указанное соединение растворяли в метаноле и добавляли эфирный  
 гидрохлорид. После концентрирования и высушивания в вакууме в течение  
 12.5 часов при 83 °С получали гидрохлорид в виде светло-коричневой пены  
 (69.7 мг, 95.6%); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 450. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-  
 d<sub>6</sub>): δ 14.15-14.21 (br, 1H), 8.70-8.83 (m, 3H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30  
 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.30 (d, 1H, *J*=2.20  
 Hz), 7.09 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.31 Hz), 4.11 (t, 2H, *J*=6.10 Hz), 3.43-3.49 (m, 1H),  
 3.06 (br, s, 2H), 2.05-2.14 (m, 2H), 1.88-1.96 (m, 2H), 1.43-1.71 ppm (m, 6H).  
 Элементный анализ C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 0.75 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 60.11;  
 H, 5.95; N, 8.41; найдено: C, 59.71; H, 5.83; N, 8.25.

### Пример 22



### Изопропил-{3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропил}-амин

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропилового  
 эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) и

10

15

20

25

30

## 35



50

10

## 20

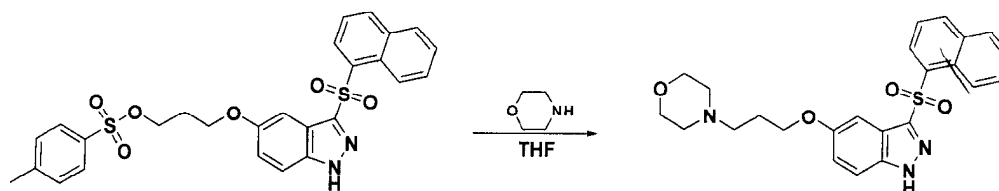


**3-(Нафтален-1-сульфонил)-5-(3-пиперидин-1-ил-пропокси)-1Н-индазол**

30

Hz), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.30$  Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29 (d, 1H,  $J=2.20$  Hz), 7.08 (dd, 1H,  $J=9.15$  Hz и 2.32 Hz), 4.09 (t, 2H,  $J=5.98$  Hz), 3.42-3.45 (m, 2H), 3.16-3.25 (m, 2H), 2.82-2.96 (m, 2H), 2.13-2.29 (m, 2H), 1.58-1.80 (m, 5H), 1.30-1.40 ppm (m, 1H). Элементный анализ  $C_{25}H_{27}N_3O_3S \cdot 1.00$  моль HCl  $\cdot 1.00$  моль  $H_2O$ : расч.: C, 59.57; H, 6.00; N, 8.34; найдено: C, 59.36; H, 5.82; N, 8.24.

### Пример 25



### 5-(3-Морфолин-4-ил-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол

Раствор 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.080 мг, 0.15 ммоль) и морфолина (0.45-0.75 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 90 °С в течение примерно 2 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток растворяли в этилацетате и дважды промывали водным бикарбонатом калия. Органическую фазу высушивали над безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 0.5 % гидроксид аммония/5.0% раствор метанола в хлороформе. 5-(3-Морфолин-4-ил-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол получали в виде светло-желтого твердого вещества (74.4 мг, 100%). Указанный продукт растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. После концентрирования и высушивания в вакууме при 83 °С в течение 24 часов получали гидрохлорид в виде желтой пены (74.5 мг, 100 %); масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  452.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$ 14.15 (s, 1H), 10.56-10.62 (br, 1H), 8.75 (d, 1H,  $J=8.66$  Hz), 8.52 (dd, 1H,  $J=7.44$  Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H,  $J=8.30$  Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 3H), 7.29 (d, 1H,  $J=2.32$  Hz), 7.07-7.10 (m, 1H), 4.10 (t, 2H,  $J=5.86$  Hz), 3.93-3.96

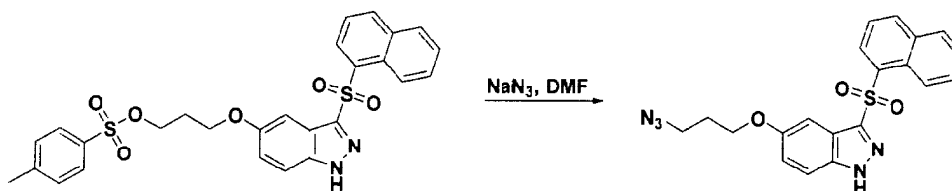


(m, 2H), 3.71-3.77 (m, 2H), 3.43-3.46 (m, 2H), 2.99-3.15 (m, 2H), 2.14-2.22 ppm (m, 2H). Элементный анализ  $C_{24}H_{25}N_3O_5S$  · 1.00 моль HCl · 1.30 моль  $H_2O$ : расч.: C, 56.36; H, 5.36; N, 8.22; найдено: C, 56.05; H, 5.65; N, 8.09.

### Пример 26

#### 3-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропиламин

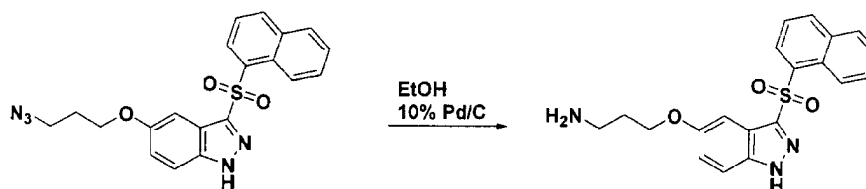
##### Стадия 1



#### 5-(3-Азидо-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол

Азид натрия (0.425 г, 6.54 ммоль) добавляли к раствору 3-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-пропилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (1.16 г, 2.16 ммоль) в ДМФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 15 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в избыток воды и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали смесью 10% хлорид аммония/водный раствор, водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали при 73 °C в вакууме в течение 45 минут с получением 5-(3-азидо-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазола в виде янтарной смолы (0.770 г, 87.7 %); масс-спектр (-EI,  $[M-H]^+$ )  $m/z$  406.  $^1H$  ЯМР (400 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$ 14.05 (br, 1H), 8.64-8.68 (m, 1H), 8.53 (dd, 1H,  $J=7.42$ Hz и 1.16 Hz), 8.25-8.28 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.52-7.64 (m, 3H), 7.26 (d, 1H,  $J=2.08$  Hz), 7.08 (dd, 1H,  $J=9.16$  Hz и 2.32 Hz), 4.06 (t, 2H,  $J=6.14$  Hz), 3.49-3.52 (m, 2H), 1.96-1.99 ppm (m, 2H).

##### Стадия 2



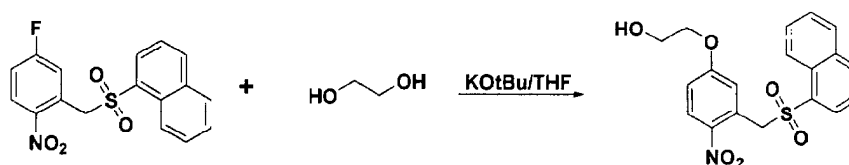
**3-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропиламин**

5- (3-Азидо-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол (0.763 г, 1.87 ммоль) растворяли в горячем этаноле (125 мл). Добавляли 10% палладий на углеороде (0.16 г), и реакционную смесь встряхивали и гидрировали в аппарате-гидрогенизаторе в течение 2 часов, начальное давление 51 psi. Добавляли дополнительное количество 10 % палладия на углеороде (0.32 г) и реакционную смесь снова гидрировали в аппарате-гидрогенизаторе в течение 2 часов. Затем смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя смесь 0.75 % гидроксид аммония/7.5 % раствор метанола в хлороформе. Далее продукт очищали способом ВЭЖХ с применением градиента хлороформ/метанол в смеси гептан/ТФЭ (тетрафторэтилен). 3-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-пропиламин получали в виде светло-желтой пены (0.229 г, 32.1 %). Добавляли метанол и эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали при 83 °С в вакууме в течение 12 часов с получением гидрохлорида в виде светлой пены цвета буйволовой кожи (0.235 г). Масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 380. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.15 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, *J*=8.67 Hz), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.86 (s, br, 3H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.54-7.64 (m, 3H), 7.29 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.08-7.11 (m, 1H), 4.09 (t, 2H, *J*=6.10 Hz), 2.94-2.99 (m, 2H), 2.00-2.07 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 0.40 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 56.51; H, 4.93; N, 9.88; найдено: C, 56.21; H, 5.12; N, 9.56.

**Пример 27****Диметил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин****Стадия 1****1-(5-Фтор-2-нитро-фенилметансульфонил)-нафтаден**

К охлажденной смеси 1-хлорметансульфонил-нафтадена (21.7 г, 90.1 ммоль) и 1-фтор-4-нитробензола (9.6 мл, 90 ммоль) в сухом ТГФ (220 мл) добавляли по каплям 1.0 М *трет*-бутоксид калия в ТГФ (193 мл, 193 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 1 часа 10 минут. Затем добавляли ледяную уксусную кислоту (17 мл, 300 ммоль). Реакционную смесь концентрировали и разделяли в теплом этилацетате и солевом растворе. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Твердый остаток размешивали в эфире, фильтровали и высушивали при 65 °С в вакууме в течение 16 часов. Вышеуказанная процедура приводила к образованию коричневого/рыжевато-белого твердого вещества (22.2 г, 71.4 %) в виде 1-(5-фтор-2-нитро-фенилметансульфонил)-нафтадена: Т.пл.: 155-156 °С; масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 344. <sup>1</sup>H ЯМР (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.50-8.52 (m, 1H), 8.33 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.06-8.14 (m, 2H), 7.97 (dd, 1H, *J*=7.32 Hz и 1.22 Hz), 7.62-7.74 (m, 3H), 7.44-7.48 (m, 1H), 7.23-7.26 (m, 1H), 5.23 ppm (s, 2H). Элементный анализ C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>4</sub>S: расч.: C, 59.12; H, 3.50; N, 4.06; найдено: C, 58.77; H, 3.30; N, 3.92.

## Стадия 2

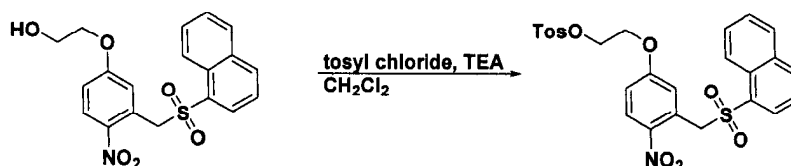


### 2-[3-(Нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-этанол

Смесь 1-(5-фтор-2-нитро-фенилметансульфонил)-нафтадена (14.6 г, 42.3 ммоль) и этиленгликоля (35 мл, 630 ммоль) в 1.0 N *трет*-бутоксиде калия в ТГФ (90 мл, 90 ммоль) нагревали с обратным холодильником в атмосфере азота в течение одного часа. После охлаждения до комнатной температуры, реакцию концентрировали. К остатку добавляли избыток воды, и смесь выливали в лед/2N соляную кислоту. Смесь экстрагировали этилацетатом и промывали водой и соевым раствором. Затем смесь высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали в вакууме при 80 °С в течение 25 минут с получением 2-[3-

(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-этанола в виде коричневой смолы (14.3 г, 87.2 %). Масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 386. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.56-8.57 (m, 1H), 8.35 (d, 1H, *J*=8.24 Hz), 8.14-8.15 (m, 1H), 8.00-8.02 (m, 2H), 7.65-7.75 (m, 3H), 7.11-7.13 (m, 1H), 6.89 (d, 1H, *J*=2.90 Hz), 5.27 (s, 2H), 4.92 (t, 1H, *J*=5.49 Hz), 3.93-3.95 (m, 2H), 3.67 ppm (dd, 2H, *J*=9.91 Hz и 5.34 Hz). Элементный анализ C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S·0.25 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 58.23; H, 4.50; N, 3.57; найдено: C, 57.83; H, 4.25; N, 3.50.

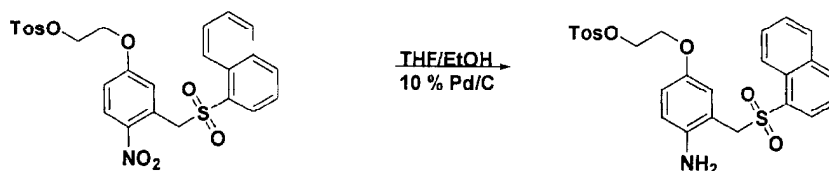
### Стадия 3



### 2-[3-(Нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-этанола (14.3 г, 36.9 ммоль), *p*-толуолсульфонилхлорида (14.9 г, 78.2 ммоль) и триэтиламина (23 мл, 170 ммоль) в метилеихлориде (400 мл) перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 2 часов 45 минут. Затем реакционную смесь концентрировали и разделяли в метилеихлориде и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 25-75 % раствор этилацетата в гексане и 100 % этилацетат. После высушивания в течение 25 минут в вакууме при 80 °C получали 2-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты в виде рыжеватоого твердого вещества (15.7 г, 78.5 %). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 542. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.53 (dd, 1H, *J*= 8.18 Hz и 1.10 Hz), 8.31 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.09-8.11 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 2H), 7.62-7.75 (m, 5H), 7.42 (d, 2H, *J*=7.93 Hz), 6.98 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.93 Hz), 6.80 (d, 1H, *J*=2.81 Hz), 5.20 (s, 2H), 4.28-4.30 (m, 2H), 4.10-4.12 (m, 2H), 2.37 ppm (s, 3H).

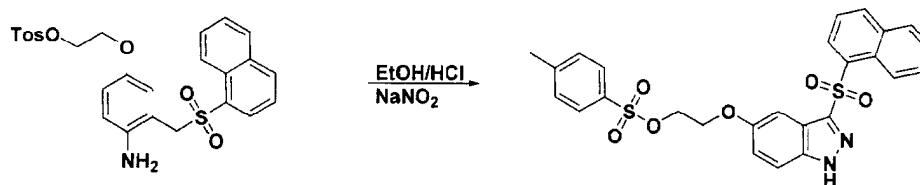
## Стадия 4



**2-[4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фенокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоной кислоты**

Этанол (180 мл) и 10 % палладий на углероде (5.2 г) добавляли к горячему раствору 2-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитрофенокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоной кислоты (11.5 г, 21.2 ммоль) в ТГФ (180 мл). Указанную смесь встряхивали в аппарате-гидрогенизаторе в течение 5 часов, при начальном давлении 47 psi. Затем смесь фильтровали через слой целита, концентрировали и высушивали в вакууме при 80 °C в течение 30 минут с получением 2-[4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фенокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоной кислоты в виде темно-коричневой смолы (9.5 г, 88.0 %). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 512. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.61 (d, 1H, *J*=8.41 Hz), 8.25 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.03-8.08 (m, 2H), 7.59-7.75 (m, 5H), 7.43 (d, 2H, *J*=7.93 Hz), 6.49-6.53 (m, 2H), 6.11 (d, 1H, *J*=2.68 Hz), 4.65-4.77 (br, 2H), 4.59 (s, 2H), 4.09-4.11 (m, 2H), 3.63-3.65 (m, 2H), 2.38 ppm (s, 3H).

## Стадия 5

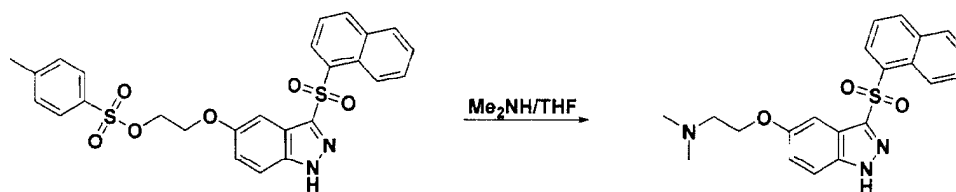


**2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоной кислоты**

Этанол (430 мл) двумя порциями и 1 N соляную кислоту (200 мл) добавляли к 2-[4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фенокси]-этиловому эфиру толуол-4-сульфоной кислоты (6.5 г, 13 ммоль). Затем в реакционную смесь добавляли раствор нитрата натрия (1.5 г, 22 ммоль) в воде. Реакцию нагревали с целью увеличения растворимости. После перемешивания при комнатной температуре в течение 2 часов, добавляли твердый карбонат натрия

до достижения основного pH. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Затем из смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в воде и этилацетате. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 2% раствор метанола в хлороформе. После высушивания при 63 °С в вакууме получали 2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты в виде пены цвета буйволовой кожи (3.9 г, 59 %); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 523. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 14.09 (s, 1H), 8.76 (d, 1H, *J*=8.78 Hz), 8.52-8.55 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.64-7.74 (m, 3H), 7.55-7.63 (m, 2H), 7.50 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.27 (d, 2H, *J*=8.05 Hz), 7.14 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 6.94 (dd, 1H, *J*= 9.15 Hz и 2.44 Hz), 4.32-4.34 (m, 2H), 4.18-4.20 (m, 2H), 2.25 ppm (s, 3H). Элементный анализ C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: расч.: C, 59.76; H, 4.24; N, 5.36; найдено: C, 59.69; H, 4.28; N, 5.14.

#### Стадия 6

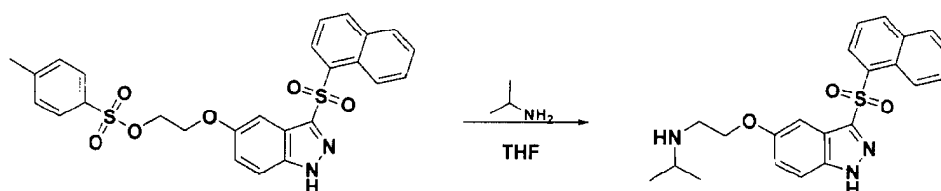


#### Диметил-{2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.382 г, 0.731 ммоль) в 2.0 М диметилаmine в ТГФ (8 мл, 16 ммоль) перемешивали в течение 4 часов при 70 °С в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали и разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в течение 20 минут в вакууме получали диметил-{2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин в виде светло-желтого твердого вещества (0.212 г, 73.4 %). Добавляли

метанол, хлороформ и эфирный гидрохлорид. Образовавшийся раствор концентрировали и высушивали в течение 15 часов при 78 °С в вакууме. Получали гидрохлорид в виде пены цвета буйволловой кожи (0.217 г). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 396. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.20 (s, 1H), 10.05 (s, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.17 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.37 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.15-7.18 (m, 1H), 4.37-4.39 (m, 2H), 3.51 (t, 2H, *J*=4.76 Hz), 2.83 ppm (s, 6H). Элементный анализ C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl 0.70 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 56.74; H, 5.31; N, 9.45; найдено: C, 56.72; H, 5.33; N, 9.06.

### Пример 28

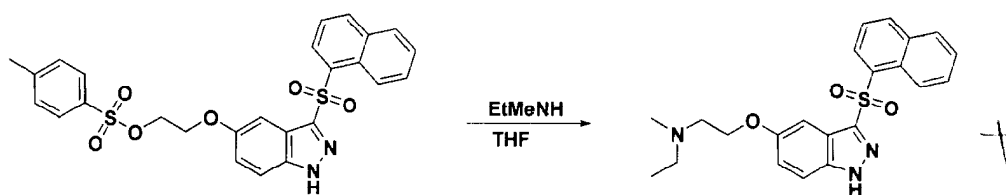


### Изопропил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор, полученный на стадии 6 (1.01 г, 1.93 ммоль), и изопропиламин (2.0 мл, 23 ммоль) в ТГФ (25 мл) перемешивали в течение 16 часов при 70 °С в запаянной трубке. Добавляли дополнительное количество изопропиламина (2.0 мл, 23 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 20 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали и разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 0.75 % гидроксид аммония/7.5% раствор метанола в хлороформе. После концентрирования и высушивания в вакууме при 72 °С в течение 25 минут получали изопропил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин в виде светло-оранжевого твердого вещества (0.313 г, 39.6 %). К указанному соединению добавляли метанол, хлороформ и эфирный

гидрохлорид. Образовавшийся раствор концентрировали и высушивали в течение 16 часов при 84 °С в вакууме. Гидрохлорид представлял собой светло-коричневую пену (0.332 г). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 410. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.22 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.53 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, *J*=2.32 Hz), 7.16 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.44 Hz), 4.29-4.32 (m, 2H), 1.25 ppm (d, 6H, *J*=6.59 Hz). Элементный анализ C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 0.35 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 58.43; H, 5.50; N, 9.29; найдено: C, 58.03; H, 5.25; N, 8.94.

### Пример 29



### Этилметил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (1.18 г, 2.26 ммоль) и этилметиламина (2.0 мл, 23 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение 16 часов при 70 °С в запаянной трубке. Добавляли дополнительное количество этилметиламина (2.0 мл, 23 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 20 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры, реакционную смесь концентрировали и разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 0.75 % гидроксид аммония/7.5% раствор метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при 69 °С в течение 20 минут получали этилметил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин в виде пены цвета буйволоовой кожи (0.409 г, 44.2 %). Добавляли метанол, хлороформ и эфирный

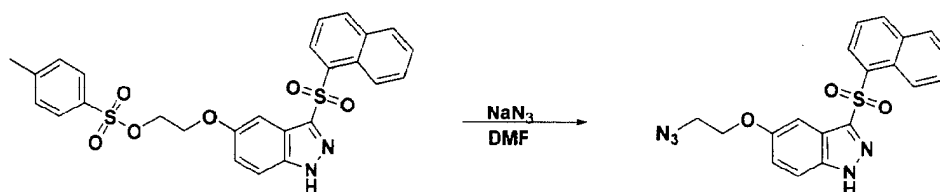


гидрохлорид. Образовавшийся раствор концентрировали и высушивали в течение 16 часов при 84 °С в вакууме. Гидрохлорид получали в виде полутвердого вещества цвета буйволовой кожи (0.424 г). Масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  410.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$ 14.21 (s, 1H), 10.00-10.01 (s, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H,  $J=7.44$  Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H,  $J=8.29$  Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.73 (dd, 1H,  $J=8.06$  Hz и 7.57 Hz), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.37 (d, 1H,  $J=2.20$  Hz), 7.15-7.18 (m, 1H), 4.40 (t, 2H,  $J=5.00$  Hz), 3.53-3.59 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 2.81 (d, 3H,  $J=4.88$  Hz), 1.21-1.25 ppm (m, 3H). Элементный анализ  $C_{22}H_{23}N_3O_3S$  1.00 моль HCl 0.30 моль  $H_2O$ : расч.: C, 58.54; H, 5.49; N, 9.31; найдено: C, 58.30; H, 5.52; N, 8.91.

### Пример 30

#### 2-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этиламин

##### Стадия 1

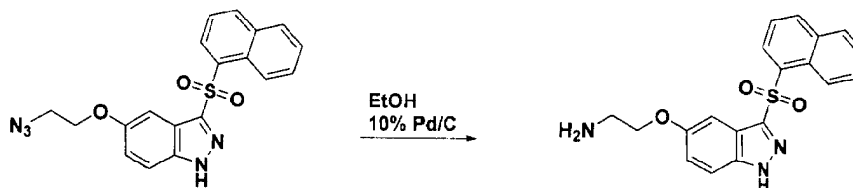


#### 5-(2-Азидо-этокс)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол

Азид натрия (0.79 г, 12 ммоль) добавляли к раствору 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (2.06 г, 3.94 ммоль) в ДМФ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 12 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры, смесь выливали в избыток воды и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали с смесью 10% хлорид аммония/водный раствор, водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали при 72 °С в вакууме в течение 40 минут с получением 5-(2-азидо-этокс)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазола в виде янтарной смолы/пены (1.34 г, 86.5 %). Масс-спектр (-EI,  $[M-H]^-$ )  $m/z$  392.  $^1H$  ЯМР (400 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$ 8.78 (d, 1H,  $J=8.70$  Hz), 8.56 (dd, 1H,  $J=7.43$  Hz и 1.16 Hz), 8.29 (d, 1H,  $J=8.35$

Hz), 8.06 (d, 1H,  $J=7.66$  Hz), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.57-7.67 (m, 3H), 7.31 (d, 1H,  $J=2.32$  Hz), 7.12 (dd, 1H,  $J=9.16$  Hz и 2.32 Hz), 4.22-4.24 (m, 2H), 3.67-3.69 ppm (m, 2H).

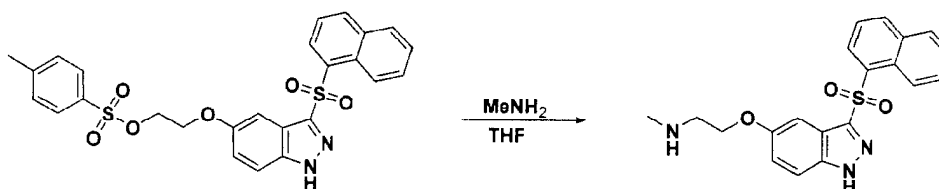
## Стадия 2



### 2-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этиламин

К 5-(2-азидо-этоксн)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазолу (1.34 г, 3.41 ммоль) в горячем этаноле (210 мл) добавляли 10 % палладий на углеороде (0.8 г). Реакционную смесь гидрировали в аппарате-гндрогенизаторе в течение 1.25 часов, начальное давление 49 psi. Затем смесь фильтровали через слой целита и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 0.5 % гидроксид аммония/5.0 % раствор метанола в хлороформе. После высушивания в вакууме при 63 °С в течение 20 минут получали 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этиламин в виде светло-желтой пены (0.775 г, 57.0 %). Добавляли метанол и эфирный гидрохлорид. После высушивания в вакууме в течение 16 часов при 68 °С получали гидрохлорид в виде желтой пены (0.825 г). Масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>)  $m/z$  366. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 14.22 (s, 1H), 8.75 (d, 1H,  $J=8.66$  Hz), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.29$  Hz), 8.10 (s, br, 3H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.33 (d, 1H,  $J=2.19$  Hz), 7.13-7.16 (m, 1H), 4.21 (t, 2H,  $J=5.00$  Hz), 3.23 ppm (s, 2H). Элементный анализ C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 0.55 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 55.15; H, 4.65; N, 10.15; найдено: C, 55.54; H, 4.90; N, 10.12.

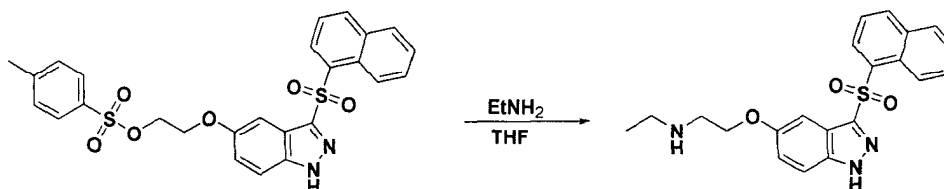
## Пример 31



### Метил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового  
 эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) в 2.0 М  
 метиламине в ТГФ (10 мл, 20 ммоль) перемешивали при 70 °С в течение 2-3  
 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из  
 реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в  
 этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали  
 безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток  
 растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь  
 концентрировали и высушивали в течение примерно 16 часов при 70 °С в  
 вакууме с получением метил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-  
 илокси]-этил}-амин гидрохлорида в виде бледно-желтой пены (100 мг, 62.5 %);  
 масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) *m/z* 380. <sup>1</sup>Н ЯМР (400 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.21 (br, s,  
 1H), 8.85-8.91 (s, 2H), 8.74-8.75 (m, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.03-  
 8.05 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.56-7.64 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.14-  
 7.17 (m, 1H), 4.27-4.30 (m, 2H), 3.32-3.34 (m, 2H), 2.61 ppm (s, 3H). Элементный  
 анализ C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 моль HCl · 1.40 H<sub>2</sub>O: расч.: C, 54.21; H, 5.19; N, 9.48;  
 найдено: C, 54.31; H, 4.80; N, 9.10.

### Пример 32

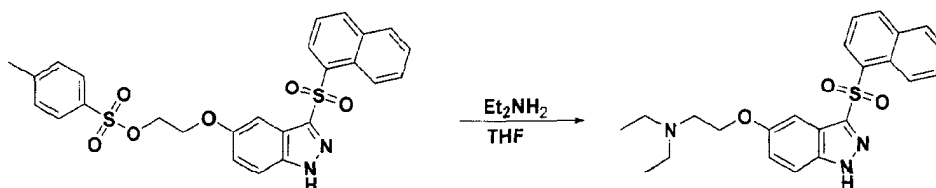


### Этил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового  
 эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) в 2.0 М этиламине  
 (10 мл, 20 ммоль) перемешивали при 70 °С в течение 2-3 часов в запаянной  
 трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси  
 выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и  
 водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали безводным  
 сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в

метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 16 часов в вакууме при 70 °С с получением этил-{2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин гидрохлорида в виде бледно-желтой пены (30 мг, 18.2%). Масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 394. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.18 (s, 1H), 8.75 (d, 3H, *J*=8.54 Hz), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.17 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.16 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.26-4.29 (m, 2H), 3.31-3.34 (m, 2H), 3.01-3.05 (s, br, 2H), 1.18-1.21 ppm (m, 3H).

### Пример 33

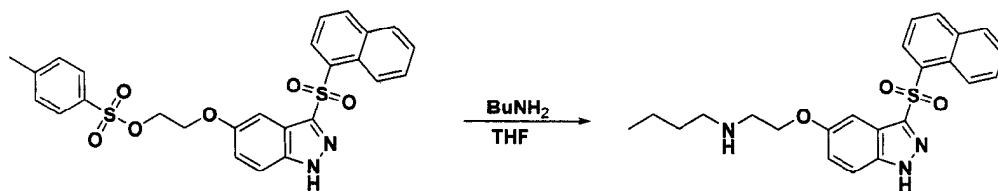


### Диэтил-{2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) и диэтиламина (1.1-1.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2-3 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метиленхлориде и метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 67 °С в течение 16 часов с получением диэтил-{2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин гидрохлорида в виде грязно-белой пены (148 мг, 84.1%); масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 422. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.20 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.75 (d, 1H, *J*=8.54 Hz), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.36 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.15 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.39 (t, 2H, *J*=4.39 Hz), 3.51 (d, br, 2H, *J*=3.91 Hz), 3.12-3.24 (m, 4H), 1.23 ppm (t, 6H, *J*=7.20 Hz). Элементный анализ C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 1.00 моль

HCl: 0.80 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 58.23; H, 5.86; N, 8.86; найдено: C, 57.92; H, 5.52; N, 8.59.

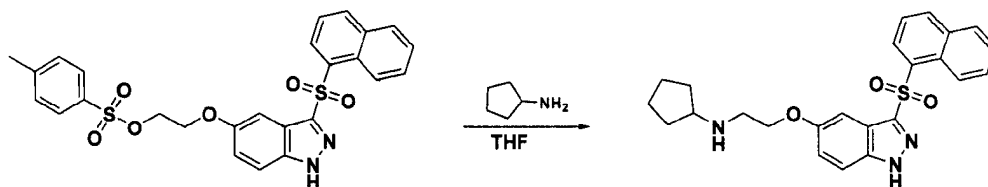
### Пример 34



### Бутил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) и бутиламина (1.1-1.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2-3 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метиленхлориде и метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 16 часов в вакууме при 67 °С с получением бутил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин гидрохлорида в виде светло-оранжевой пены (166 мг, 94.3%); масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 422. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.74-8.76 (m, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.16 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.22 Hz), 4.28-4.30 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 2.93-2.97 (m, 2H), 1.55-1.63 (m, 2H), 1.27-1.36 (m, 2H), 0.85-0.89 ppm (m, 3H).

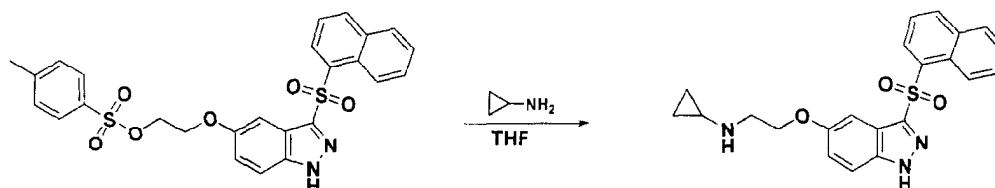
### Пример 35



### Циклопентил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) и циклопентиламина (1.1-1.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2-3 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метилехлориде и метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 67 °С в течение 17 часов с получением циклопентил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин гидрохлорида в виде коричневого пены (148 мг, 81.8 %); масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 436. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.20 (s, 1H), 8.89-8.93 (s, br, 2H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.28 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, *J*=2.32 Hz), 7.15-7.18 (m, 1H), 4.28-4.30 (m, 2H), 3.51-3.57 (m, 1H), 3.32-3.36 (m, 2H), 1.93-2.00 (m, 2H), 1.44-1.73 ppm (m, 6H). Элементный анализ C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 HCl · 0.70 моль HCl: расч.: C, 59.48; H, 5.70; N, 8.67; найдено: C, 59.67; H, 5.86; N, 8.32.

### Пример 36

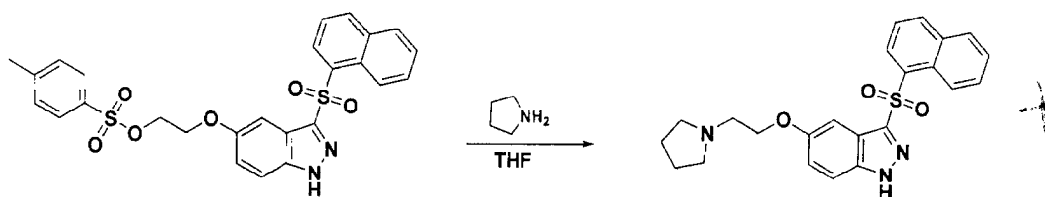


### Циклопропил-{2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) и циклопропиламина (1.1-1.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70 °С в

течение 2-3 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 70 °С в течение 16 часов с получением циклопропил-{2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин гидрохлорида в виде желтой пены (58 мг, 34 %); масс-спектр (–EI, [M–H]<sup>+</sup>) *m/z* 406. <sup>1</sup>H ЯМР (400 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 14.20 (s, 1H), 9.19 (s, br, 2H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H, *J*=7.45 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.34 (d, 1H, *J*=2.19 Hz), 7.16 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.30-4.33 (m, 2H), 3.43 (br, s, 2H), 2.76-2.77 (m, 1H), 0.84-0.88 (m, 2H), 0.71-0.76 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S · 1.00 HCl · 0.60 моль HCl: расч.: C, 58.11; H, 5.14; N, 9.24; найдено: C, 57.83; H, 4.81; N, 8.91.

### Пример 37

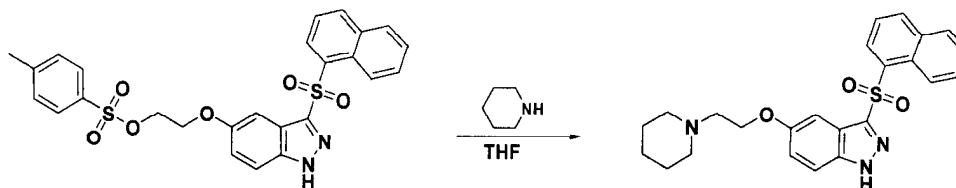


### 3-(Нафтален-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1H-индазол

Раствор 2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) и пирролидина (1.1-1.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2-3 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 67 °С в течение 20 часов с

получением 3-(нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол гидрохлорида в виде светло-коричневой пены (97.8 мг, 55.9 %); масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 420. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.19 (s, 1H), 10.26-10.29 (br, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.53 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 3H), 7.36 (d, 1H, *J*=2.19 Hz), 7.16-7.19 (m, 1H), 4.36-4.38 (m, 2H), 3.58 (s, br, 4H), 3.06-3.19 (s, br, 2H), 1.81-2.05 ppm (br, m, 4H).

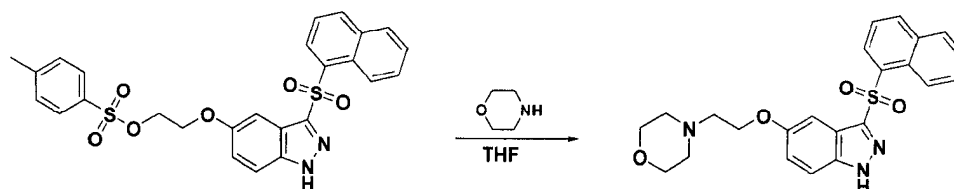
### Пример 38



### 3-(Нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) и пиперидина (1.1-1.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали в запаянной трубке в течение примерно 16 часов при 70 °С. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в метаноле и хлороформе, концентрировали и высушивали в вакууме при 70 °С в течение 16 часов с получением 3-(Нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол гидрохлорида в виде бледно-желтой пены (106 мг, 58.6%). Масс-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) *m/z* 434. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.18 (s, 1H), 9.77-9.84 (br, 1H), 8.75 (d, 1H, *J*=8.78 Hz), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.35 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.15 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.40-4.41 (m, 2H), 3.44-3.50 (m, 3H), 2.90-3.06 (m, 2H), 1.61-1.76 (m, 5H), 1.31-1.41 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S·1.00 HCl 0.70 моль HCl: расч.: C, 59.48; H, 5.70; N, 8.67; найдено: C, 59.22; H, 5.63; N, 8.30.



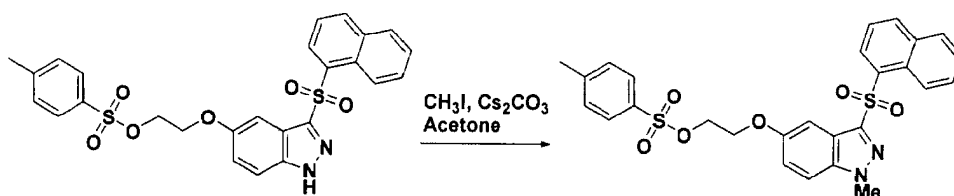
**Пример 39****5-(2-Морфолин-4-ил-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол**

Раствор 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (200 мг, 0.383 ммоль) и морфолина (1.1-1.5 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2-3 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь растирали в порошок с эфиром и этилацетатом. Затем образовавшееся твердое вещество растворяли в этилацетате и промывали водным бикарбонатом калия. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали. Остаток растворяли в метиленхлориде и метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 67 °С в течение 17 часов с получением 5-(2-морфолин-4-ил-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол гидрохлорида в виде светло-коричневого полутвердого вещества (0.176 г, 96.7%); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 438. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ14.19 (s, 1H), 10.61-10.66 (br, 1H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.52 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 1H), 7.56-7.65 (m, 3H), 7.36 (d, 1H, *J*=1.40 Hz), 7.15-7.17 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.44 (s, br, 2H), 3.93-3.96 (m, 2H), 3.72-3.78 (m, 2H), 3.42-3.69 (m, 4H), 3.12-3.23 ppm (m, 2H). Элементный анализ C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S·1.00 HCl 0.50 моль HCl: расч.: C, 57.20; H, 5.22; N, 8.70; найдено: C, 57.28; H, 5.24; N, 8.45.

**Пример 40**

**Метил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин**

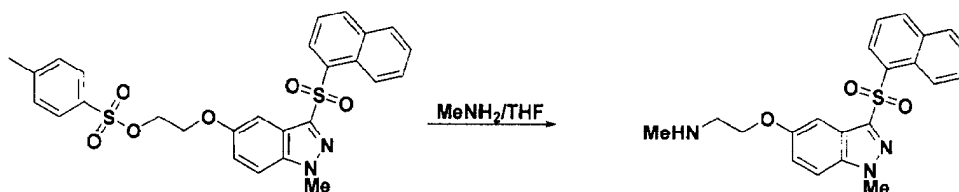
## Стадия 1



**2-[1-Метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты**

Метилиодид (0.06 мл, 0.96 ммоль) добавляли к охлажденной смеси 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.401 г, 0.767 ммоль) и карбоната цезия (0.29 г, 0.89 ммоль) в ацетоне (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 3 часов. Затем смесь разделяли в этилацетате и воде. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 25-40% раствор этилацетата в гексане, 100 % хлороформ и 1% раствора метанола в хлороформе. После высушивания при 65 °С в вакууме получали 2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты в виде пены цвета буйволового кожи (0.224 г, 54.4 %).  $^1\text{H}$  ЯМР (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  8.27 (d, 1H,  $J=8.54$  Hz), 8.55 (dd, 1H,  $J=7.42$  Hz и 1.16 Hz), 8.30 (d, 1H,  $J=8.35$  Hz), 8.05-8.07 (m, 1H), 7.72-7.76 (m, 3H), 7.60-7.70 (m, 3H), 7.31 (d, 2H,  $J=8.01$  Hz), 7.18 (d, 1H,  $J=2.20$  Hz), 7.00-7.03 (m, 1H), 4.35-4.37 (m, 2H), 4.22-4.24 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 2.28 ppm (s, 3H).

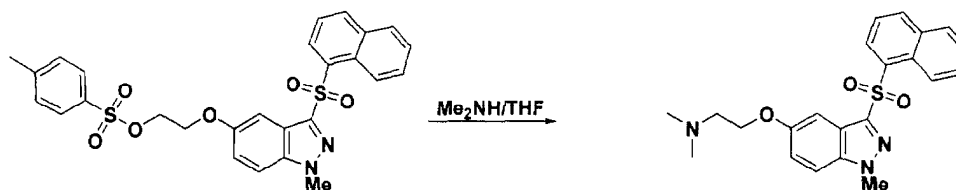
## Стадия 2



**Метил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин**

Раствор 2-[1-метил-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.351 г, 0.654 ммоль) в 2.0 М метиламине в ТГФ (10 мл, 20 ммоль) нагревали и перемешивали в запаянной трубке при 78 °С в течение 1 часа 40 минут. Добавляли дополнительное количество метиламина в ТГФ (2.0 мл, 4.0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 16.5 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток разделяли этилацетатом и водным бикарбонатом калия. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали при 80 °С в вакууме в течение 20 минут с получением метил-{2-[1-метил-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амина в виде желтой смолы (0.198 г, 76.4 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Твердое вещество фильтровали и высушивали при 83 °С в вакууме в течение 25 часов. Получали твердое вещество цвета буйволовой кожи (0.156 г): Т.пл.: 272-4°С (разл.); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 396. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8.89 (s, br, 2H), 8.73-8.75 (m, 1H), 8.50-8.52 (M, 1H), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, *J* = 2.07 Hz), 7.19-7.22 (m, 1H), 4.29-4.31 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.34 (t, 2H, *J* = 4.39 Hz), 2.62 ppm (s, 3H). Элементный анализ C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 1.00 моль HCl 0.60 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 56.97; H, 5.28; N, 9.49; найдено: C, 56.91; H, 5.27; N, 9.14.

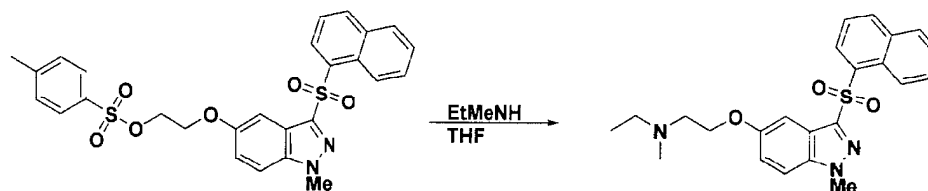
#### Пример 41



Диметил-{2-[1-метил-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-  
 этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.39 г, 0.73 ммоль) в 2.0 М  
 диметиламина в ТГФ (10 мл, 20 ммоль) перемешивали в течение 16.5 часов  
 при 80 °С в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры из  
 реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток разделяли в  
 этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали  
 соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали,  
 концентрировали и высушивали при 80 °С в вакууме в течение 35 минут с  
 получением диметил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-  
 илокси]-этил}-амина в виде светлого оранжево-коричневого полутвердого  
 вещества (0.257 г, 86.2 %). Это вещество растворяли в хлороформе и  
 добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в  
 течение 25 часов при 83 °С в вакууме с получением гидрохлорида в виде пены  
 цвета буйволоовой кожи (0.254 г). Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 410. <sup>1</sup>H ЯМР  
 (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.25 (s, 1H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.51 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и  
 1.22 Hz), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H),  
 7.39 (d, 1H, *J*=2.08 Hz), 7.22 (dd, 1H, *J*=9.28 Hz и 2.32 Hz), 4.39-4.42 (m, 2H), 4.05  
 (s, 3H), 3.50-3.52 (m, 2H), 2.83 ppm (s, 6H).

#### Пример 42

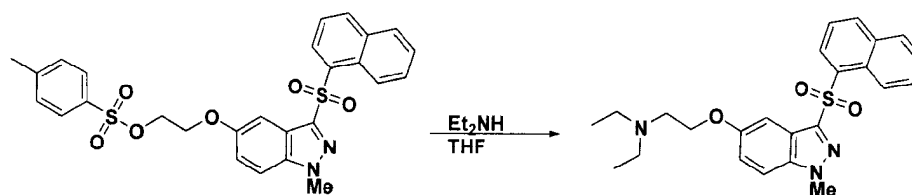


#### Этилметил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]- этил}-амин

Раствор 2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-  
 этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.398 г, 0.742 ммоль) и  
 этилметиламина (2.0 мл, 23 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 80 °С в  
 запаянной трубке в течение 16.5 часов. После охлаждения до комнатной  
 температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель.

Остаток разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали при 80 °С в вакууме в течение 20 минут с получением этилметил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин в виде светло-коричневой смолы (0.227 г, 72.3 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 25 часов при 83 °С в вакууме с получением гидрохлорида в пены виде цвета буйволоовой кожи (0.254 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 424. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ10.26-10.27 (s, br, 1H), 8.75 (d, 1H, *J*=8.66 Hz), 8.50-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.17 Hz), 8.04 (d, 1H, *J*=7.56 Hz), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.38 (d, 1H, *J*=2.19 Hz) 7.22 (dd, 1H, *J*=9.15 Hz и 2.32 Hz), 4.43 (t, 2H, *J*=4.88 Hz), 4.05 (s, 3H), 3.40-3.60 (m, 3H), 3.10-3.20 (br, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.22-1.26 ppm (m, 3H).

#### Пример 43

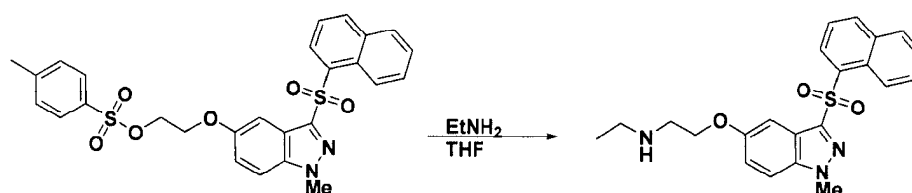


#### Диэтил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.385 г, 0.717 ммоль) и диэтиламина (2.0 мл, 19 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 16.5 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток разделяли в хлороформе и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали при 80 °С в вакууме в течение 20 минут с получением диэтил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-

1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин в виде прозрачной янтарной смолы (0.269 г, 85.7 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 25 часов при 83 °C в вакууме с получением гидрохлорида в виде коричневого пены (0.253 г); Масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 438. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.11-10.12 (br, 1H), 8.74 (d, 1H, *J*=8.66 Hz), 8.50-8.52 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.37 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.21 (dd, 1H, *J*=9.27 Hz и 2.32 Hz), 4.41-4.43 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.49-3.52 (m, 2H), 3.15-3.25 (m, 4H), 1.22-1.25 ppm (m, 6H).

#### Пример 44

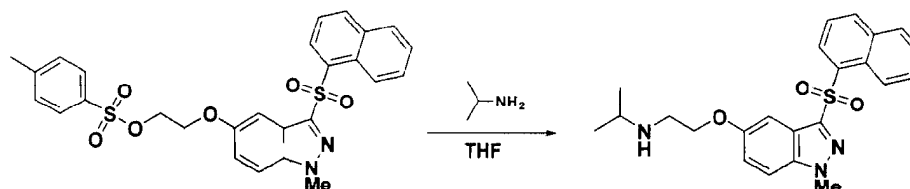


#### Этил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.413 г, 0.770 ммоль) и 2.0 М этиламина в ТГФ (10 мл, 20 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 80 °C в запаянной трубке в течение 16.5 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали при 80 °C в вакууме в течение 20 минут с получением этил-{2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-амин в виде темно-желтого твердого вещества (0.292 г, 92.7 %). Это вещество растворяли в хлороформе и метаноле и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 25 часов при 83 °C в вакууме с получением гидрохлорида в виде бежевого твердого вещества (0.227 г) MP 276-7 °C (разл.); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z*

410.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 8.95 (s, br, 2H), 8.75 (d, 1H,  $J=8.79$  Hz), 8.52 (dd, 1H,  $J=7.45$  Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H,  $J=8.30$  Hz), 8.04 (d, 1H,  $J=7.57$  Hz), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.36 (d, 1H,  $J=2.07$  Hz), 7.22 (dd, 1H,  $J=9.15$  Hz и 2.31 Hz), 4.30-4.33 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.33-3.34 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 2H), 1.19-1.23 ppm (m, 3H). Элементный анализ  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$  · 1.00 моль HCl 0.40 моль  $\text{H}_2\text{O}$ : расч.: C, 58.31; H, 5.52; N, 9.27; найдено: C, 58.62; H, 5.54; N, 9.11.

### Пример 45

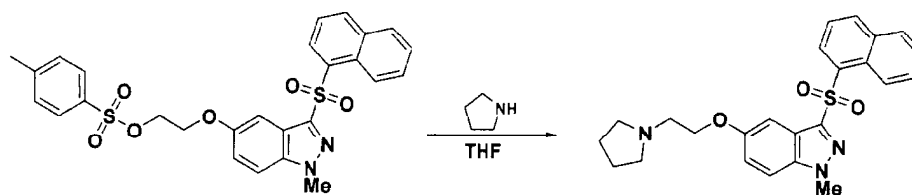


### Изопропил-2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин

Раствор 2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.433 г, 0.807 ммоль) и изопрониламина (1.0 мл, 12 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 15 часов. Добавляли дополнительное количество изопрониламина (1.0 мл, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в течение 21 часов. Смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 0.25 % гидроксид аммония/2.5 % раствор метанола в хлороформе. После высушивания при 63 °С в вакууме в течение 30 минут получали изопронил-2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-амин в виде желтого полутвердого вещества (0.198 г, 57.9 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Осадок фильтровали и высушивали при 85 °С в вакууме в течение 13 часов с получением гидрохлорида в виде грязно-белого твердого вещества (0.180 г):

Т.пл.: 274-6 °С (разл.); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 424. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.83 (s, br, 2H), 8.74 (d, 1H, *J*=8.79 Hz), 8.51 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.71-7.75 (m, 2H), 7.56-7.66 (m, 2H), 7.36 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.20-7.23 (m, 1H), 4.30-4.33 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.30-3.38 (m, 3H), 1.25 ppm (d, 6H, *J*=6.46 Hz). Элементный анализ C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S. 1.00 моль HCl. 0.10 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 59.82; H, 5.72; N, 9.10; найдено: C, 59.53; H, 5.66; N, 9.06.

#### Пример 46



#### 1-Метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол

Раствор 2-[1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.421 г, 0.785 ммоль) и пирролидина (1.0 мл, 12 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 15 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 0.25 % гидроксид аммония/2.5 % раствор метанола в хлороформе. При высушивании при 68 °С в вакууме в течение 1 часа получали 1-метил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол в виде светло-коричневого полутвердого вещества (0.159 г, 46.5%). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Осадок фильтровали, растворяли в метаноле и концентрировали. После высушивания при 85 °С в вакууме в течение 13 часов получали гидрохлорид в виде светло-оранжевого полутвердого вещества (0.156 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 436.



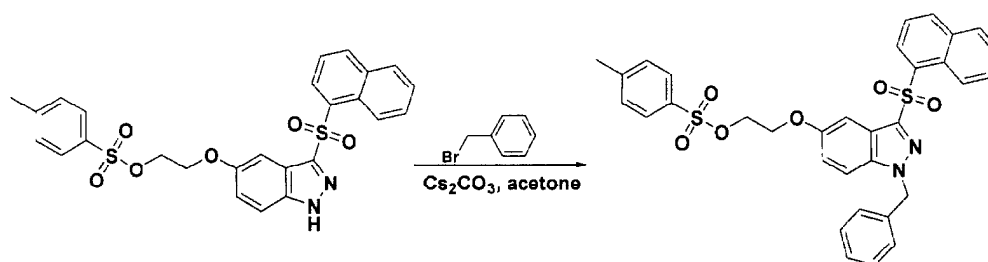
$^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 10.60-10.61 (s, br, 1H), 8.75 (d, 1H,  $J=8.66$  Hz), 8.51-8.53 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.29$  Hz), 8.04 (d, 1H,  $J=7.93$  Hz), 7.71-7.74 (m, 2H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.37 (d, 1H,  $J=2.20$  Hz), 7.22-7.25 (m, 1H), 4.39-4.41 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.57-3.60 (m, 4H), 3.06-3.14 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 2H), 1.86-1.92 ppm (m, 2H). Элементный анализ  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3\text{S} \cdot 1.00$  моль  $\text{HCl} \cdot 1.00$  моль  $\text{H}_2\text{O}$ : расч.: C, 58.82; H, 5.76; N, 8.58; найдено: C, 58.77; H, 6.00; N, 8.47.

### Пример 47

**{2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-**

**этилметиламин**

#### Стадия 1

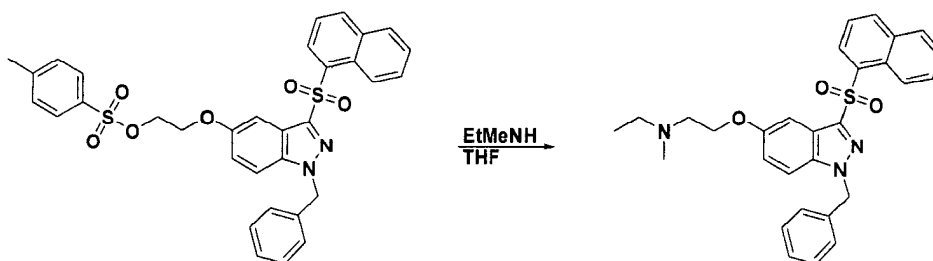


**2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты**

Бензилбромид (0.46 мл, 3.9 ммоль) добавляли при перемешивании к суспензии 2-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (1.85 г, 3.54 ммоль) и карбоната цезия (1.28 г, 3.93 ммоль) в ацетоне (60 мл). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре в течение 1.5 часов. Затем смесь наливали в избыток воды и экстрагировали хлороформом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 40-50 % раствор этилацетата в гексане. После высушивания при 80 °C в вакууме в течение 30 минут получали 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты в виде светлой пены цвета буйволловой кожи (1.39 г, 64.1 %); масс-спектр (+EI,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ )  $m/z$  613.  $^1\text{H}$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 8.74-8.77

(m, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H), 8.25-8.27 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.64-7.76 (m, 4H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.25 (d, 2H,  $J=7.93$  Hz), 7.10-7.19 (m, 5H), 7.07 (d, 1H,  $J=2.19$  Hz), 6.94-6.97 (m, 1H), 5.69 (s, 2H), 4.30-4.32 (m, 2H), 4.14-4.16 (m, 2H), 2.18 ppm (s, 3H). Элементный анализ  $C_{33}H_{28}N_2O_6S_2$ : 0.60 моль  $H_2O$ : расч.: C, 63.57; H, 4.72; N, 4.49; найдено: C, 63.17; H, 4.63; N, 4.30.

## Стадия 2

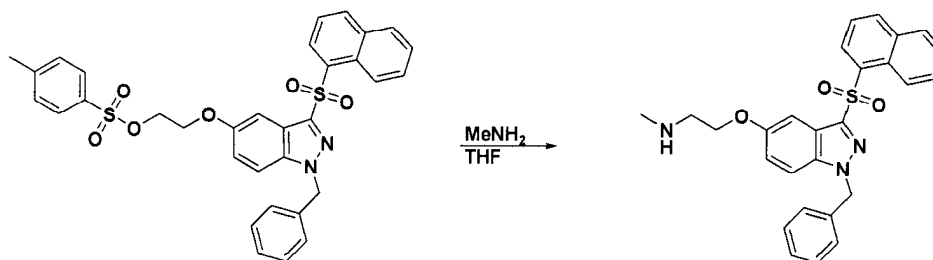


### {2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этилметиламин

Раствор 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.363 г, 0.592 ммоль) и этилметиламина (2.0 мл, 23 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в течение 2.5 часов в запаянной трубке. После охлаждения до комнатной температуры, остаток разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 30 минут получали {2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этилметиламин в виде желтой пены/смолы (0.241 г, 81.4 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме в течение 13 часов с получением гидрохлорида в виде пены цвета буйволовой кожи (0.242 г). Масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  500.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$ 10.04-10.10 (s, br, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.29$  Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, 1H,  $J=9.28$  Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.55-7.67 (m, 2H), 7.28 (d, 1H,  $J=2.19$  Hz), 7.04-7.20 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 3.33-3.41 (br, 2H), 3.01-3.19 (br, 2H), 2.73 (s, 3H), 1.17-1.21 ppm (m, 3H).

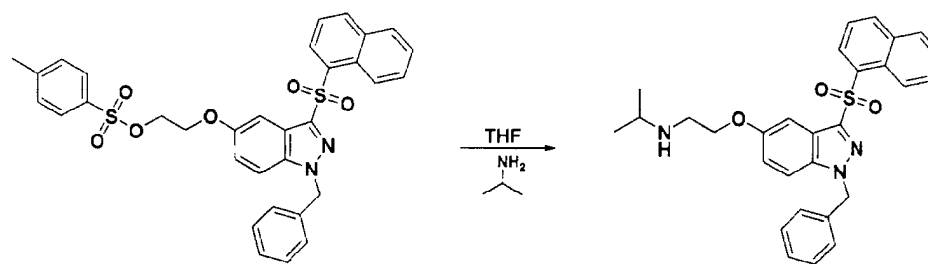
Элементный анализ  $C_{29}H_{29}N_3O_3S$ : 1.00 моль HCl: 1.10 моль  $H_2O$ : расч.: C, 62.66; H, 5.84; N, 7.56; найдено: C, 62.73; H, 6.19; N, 7.17.

#### Пример 48



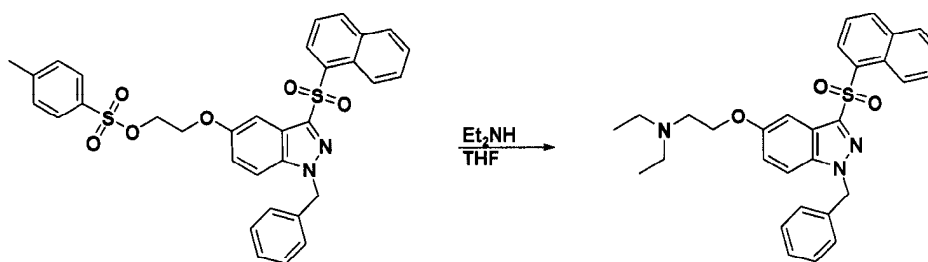
#### {2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-метиламин

Раствор 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.476 г, 0.777 ммоль) в 2.0 М метиламине в ТГФ (8.0 мл, 16 ммоль) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры и концентрирования, остаток разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 20 минут получали {2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-метиламин в виде прозрачной, темно-желтой смолы (0.324 г, 88.5 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали при 81 °С в вакууме в течение 13 часов. Получали гидрохлорид в виде светло-оранжевой пены (0.330 г); масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  472.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.86 (s, 2H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.30$  Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, 1H,  $J=9.15$  Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.27 (d, 1H,  $J=3.30$  Hz), 7.09-7.18 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 4.24-4.27 (m, 2H), 2.59 ppm (s, 3H). Элементный анализ  $C_{27}H_{25}N_3O_3S_2$ : 1.00 HCl: 0.55 моль  $H_2O$ : расч.: C, 62.61; H, 5.27; N, 8.11; найдено: C, 62.23; H, 5.45; N, 7.72.

**Пример 49**

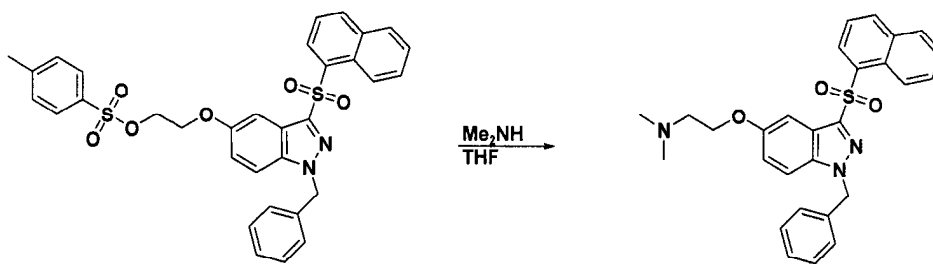
**{2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-  
изопропиламин**

Раствор 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.444 г, 0.725 ммоль) и изопропиламина (2.0 мл, 23 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в запаенной трубке в течение 3 часов. Затем добавляли дополнительное количество изопропиламина (2.0 мл, 23 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в запаенной трубке в течение 16.5 часов. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 20 минут получали {2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-изопропиламин в виде желтого полутвердого вещества (0.290 г, 80.1% ммоль). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 13 часов в вакууме при 81 °С. В результате получали гидрохлорид в виде пены цвета буйволоовой кожи (0.273 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 500. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.80 (s, 2H), 8.74-8.78 (m, 1H), 8.55 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.09-7.19 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 4.26-4.28 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 1.23 ppm (d, 6H, *J*=6.47 Hz). Элементный анализ C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 HCl · 0.7 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 63.48; H, 5.77; N, 7.66; найдено: C, 63.10; H, 5.67; N, 7.37.

**Пример 50**

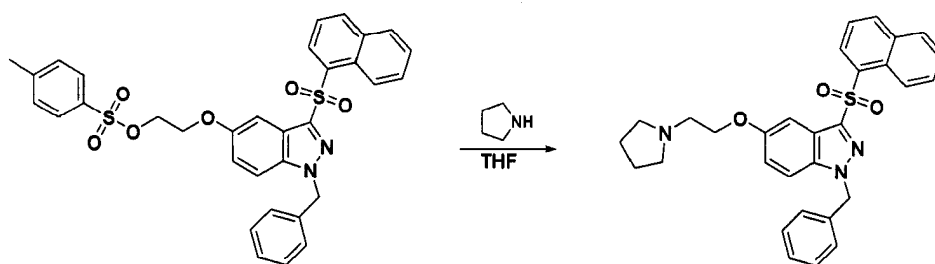
**{2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-  
диэтиламин**

Раствор 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.449 г, 0.733 ммоль) и диэтиламина (2.0 мл, 19 ммоль) в ТГФ (7.5 мл) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 3 часов. Затем добавляли дополнительное количество диэтиламина (2.0 мл, 19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 16.5 часов. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 82°С в вакууме в течение 35 минут получали {2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-диэтиламин в виде светлого коричнево-желтого полутвердого вещества (0.365 г, 97.1% ммоль). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 13 часов в вакууме при 81 °С. В результате получали гидрохлорид в виде светло-оранжевого полутвердого вещества (0.332 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 514. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): 8.10-8.18 (s, 1H), 8.74-8.76 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.26 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.78 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.08-7.19 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 4.25 (s, br, 2H), 3.39-3.55 (br, s, 2H), 3.15 (br, s, 3H), 1.13-1.19 ppm (s, br, 6H). Элементный анализ C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1.00 HCl·0.75 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 63.93; H, 5.99; N, 7.46; найдено: C, 63.59; H, 5.94; N, 7.23.

**Пример 51**

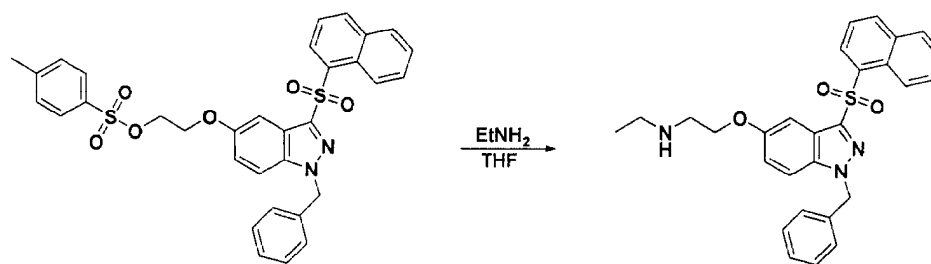
**{2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-  
диметиламин**

Раствор 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.432 г, 0.705 ммоль) в 2.0 М диметиламине в ТГФ (8.0 мл, 16 ммоль) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 3 часов. После небольшого охлаждения из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 20 минут получали {2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-диметиламин в виде желтого твердого вещества (0.288 г, 84.2% ммоль). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 13 часов в вакууме при 81 °С. В результате получали гидрохлорид в виде пены цвета буйволовой кожи (0.294 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 486. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.11 (s, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.08-7.19 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 4.34-4.37 (m, 2H), 3.48 (t, 2H, *J*=4.76 Hz), 2.80 ppm (s, 6H). Элементный анализ C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1.00 HCl·1.55 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 61.15; H, 5.70; N, 7.64; найдено: C, 61.33; H, 5.59; N, 7.24.

**Пример 52**

**1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1H-индазол**

Раствор 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.379 г, 0.619 ммоль) и пирролидина (1.0 мл, 12 ммоль) в ТГФ (80 мл) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 3 часов. Из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 25 минут получали 1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1H-индазол в виде желто-оранжевого твердого вещества (0.259 г, 82.0% ммоль). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 13 часов в вакууме при 81 °С. В результате получали гидрохлорид в виде пены цвета буйволовой кожи (0.267г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 512. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 10.42 (s, 1H), 8.74-8.77 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, *J*=9.27 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.55-7.65 (m, 2H), 7.28 (d, 1H, *J*=2.07 Hz), 7.08-7.20 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 4.33-4.36 (m, 2H), 3.54 (br, s, 4H), 3.07 (s, br, 2H), 1.79-2.01 ppm (m, 4H). Элементный анализ C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1.00 HCl·1.25 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 63.15; H, 5.74; N, 7.36; найдено: C, 62.82; H, 5.74; N, 6.99.

**Пример 53**

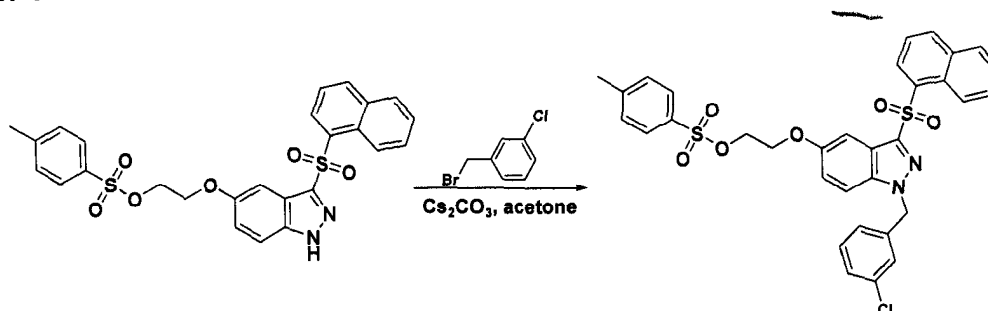
**{2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этиламин**

Раствор 2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.430 г, 0.702 ммоль) и 2.0 М этиламина в ТГФ (4.8 мл, 9.6 ммоль) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 3 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали водой и соевым раствором. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии, применяя 5.0-7.5 % раствор метанола в хлороформе, и способом ВЭЖХ, применяя 5-50 % смесь (хлороформ/метанол (8:2)/ТЭА) в гептане/ТЭА. В результате получали {2-[1-бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этиламин в виде желтого полутвердого вещества (0.0528 г, 15.5 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в течение 14 часов при 82 °С в вакууме с получением гидрохлорида в виде светло-оранжевого полутвердого вещества (0.0546 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 486. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 8.74-8.77 (m, 1H), 8.65-8.72 (br, s, 2H), 8.55 (dd, 1H, *J*=7.32 Hz и 1.22 Hz), 8.26-8.28 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 1H), 7.79 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.58-7.65 (m, 2H), 7.27 (d, 1H, *J*=2.07 Hz), 7.09-7.18 (m, 6H), 5.70 (s, 2H), 4.23-4.26 (m, 2H), 3.29-3.32 (m, 2H), 2.97-3.02 (m, 2H), 1.16-1.19 ppm (m, 3H). Элементный анализ C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1.00 HCl·0.80 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 62.69; H, 5.56; N, 7.83; найдено: C, 62.38; H, 5.38; N, 7.58.



**Пример 54**

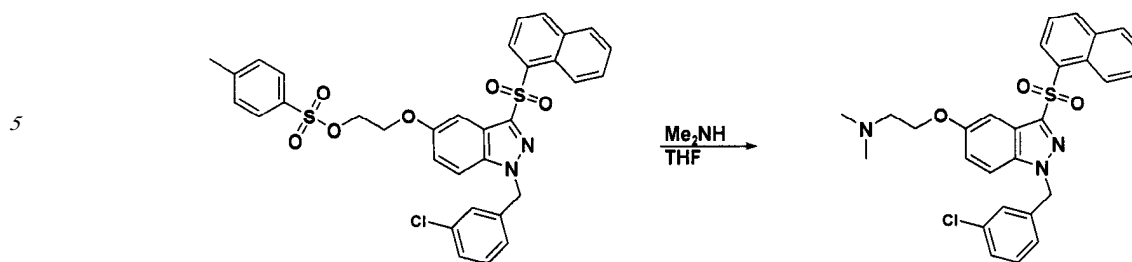
**{2-[1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-диметиламин**

**Стадия 1**

**2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты**

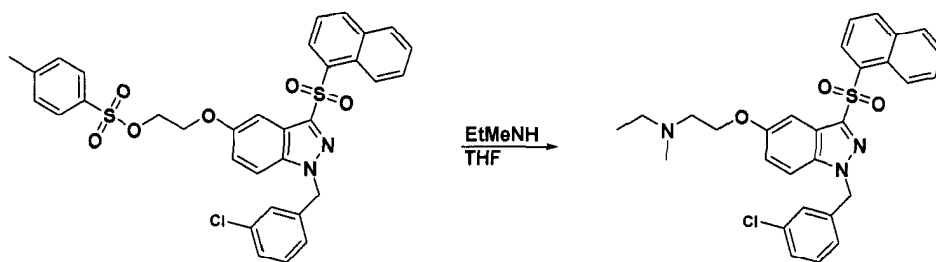
3-Хлорбензилбромид (0.90 мл, 6.8 ммоль) добавляли при перемешивании к суспензии 2-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (3.24 г, 6.20 ммоль) и карбоната цезия (2.21 г, 6.78 ммоль) в ацетоне (80 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 2 часов. Затем смесь наливали в избыток воды и экстрагировали хлороформом. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали методом флэш-хроматографии с применением 30-35 % раствора этилацетата в гексане. После высушивания при 65 °С в вакууме в течение 30 минут получали 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этиловый эфир толуол-4-сульфоновой кислоты в виде темно-желтой пены (2.55 г, 63.6 %); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 647. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 8.73-8.75 (m, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.01-8.04 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 4H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.17-7.27 (m, 5H), 7.05-7.07 (m, 2H), 6.98 (dd, 1H, *J*=9.28 Hz и 2.32 Hz), 5.71 (s, 2H), 4.31-4.33 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 2H), 2.17 ppm (s, 3H). Элементный анализ C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: расч.: C, 61.25; H, 4.21; N, 4.33; найдено: C, 60.93; H, 4.22; N, 4.21.

## Стадия 2



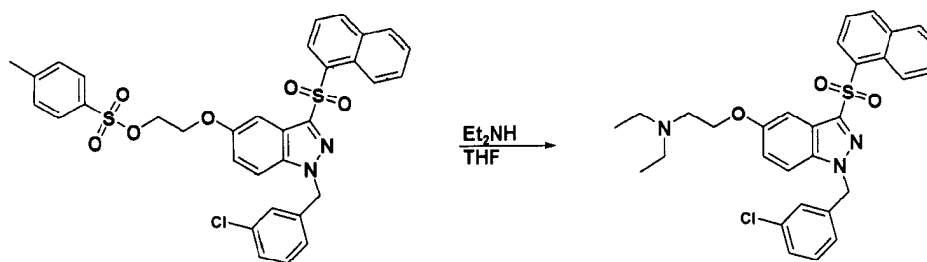
**{2-[1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-диметиламин**

Раствор 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.344 г, 0.532 ммоль) в 2.0 М диметиламине в ТГФ (8.0 мл, 16.0 ммоль) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток разделяли этилацетатом и водным бикарбонатом калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 20 минут получали {2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-диметиламин в виде темно-желтой смолы (0.261 г, 94.6 %). Это вещество растворяли в хлороформе, и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 82 °С в течение 14 часов. В результате получали гидрохлорид в виде светло-оранжевой пены (0.252 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 520. <sup>1</sup>Н ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.92-9.94 (br, s, 1H), 8.73-8.75 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H, *J*=7.32 Hz и 1.10 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.31 (d, 1H, *J*=2.32 Hz), 7.15-7.27 (m, 3H), 7.04 (d, 1H, *J*=7.68 Hz), 5.73 (s, 2H), 4.34-4.37 (m, 2H), 3.47-3.49 (m, 2H), 2.81 ppm (s, 6H).

**Пример 55**

**{2-[1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этилметиламин**

Раствор 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.350 г, 0.541 ммоль) и этилметиламина (1.0 мл, 12 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали в течение 2 часов в запаянной трубке при 70 °С. Добавляли дополнительное количество этилметиламина (1.0 мл, 12 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток высушивали при 80 °С в течение 20 минут в вакууме с получением {2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этилметиламина в виде желтого полутвердого вещества (0.268 г, 92.7 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Затем смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 82 °С в течение 14 часов. В результате получали гидрохлорид в виде светло-оранжевой пены (0.266 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 534. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, ДМСО-*d*<sub>6</sub>): δ 9.90-9.93 (s, br, 1H), 8.73-8.75 (m, 1H), 8.54-8.57 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, *J*=8.29 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, *J*=9.27 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.56-7.63 (m, 2H), 7.30 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.15-7.26 (m, 4H), 7.04 (d, 1H, *J*=7.57 Hz), 5.73 (s, 2H), 4.36-4.38 (m, 2H), 3.40-3.55 (m, 3H), 3.09-3.14 (br, 1H), 2.78 (s, 3H), 1.19-1.23 ppm (m, 3H). Элементный анализ C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1.00 HCl · 0.75 моль H<sub>2</sub>O: расч.: C, 59.64; H, 5.26; N, 7.19; найдено: C, 59.24; H, 5.17; N, 6.89.

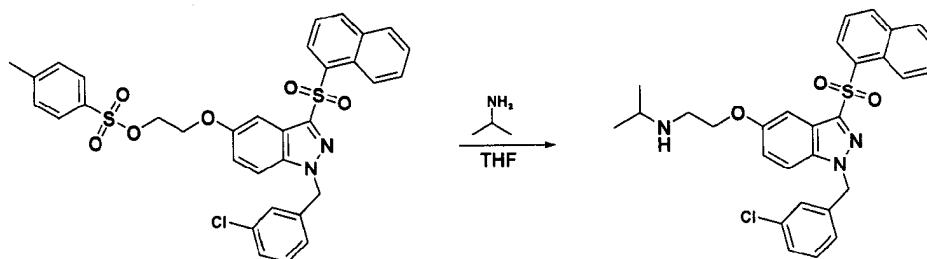
**Пример 56**

**{2-[1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-диэтиламин**

Раствор 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.338 г, 0.522 ммоль) и диэтиламина (1.0 мл, 9.7 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество диэтиламина (1.0 мл, 9.7 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли третью порцию диэтиламина (1.0 мл, 9.7 ммоль), и смесь перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 30 часов. Затем из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и солевом растворе. Органическую фазу высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания при 80 °С в вакууме в течение 20 минут получали {2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-диэтиламин в виде светло-коричневого полутвердого вещества (0.278 г, 97.2%). Остаток растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 82 °С в течение 14 часов. В результате получали гидрохлорид в виде коричневой пены (0.275 г); масс-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) *m/z* 548. <sup>1</sup>H ЯМР (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.86-9.88 (s, 1H), 8.72-8.75 (m, 1H), 8.56 (dd, 1H, *J*=7.44 Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H, *J*=8.30 Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H, *J*=9.15 Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.29 (d, 1H, *J*=2.20 Hz), 7.24-7.26 (m, 1H), 7.15-7.21 (m, 3H), 7.03 (d, 1H, *J*=7.68 Hz), 5.73 (s, 2H), 4.35-4.38 (m, 2H), 3.49 (d, br, 2H, *J*=4.52 Hz), 3.14-3.25 (m, 4H), 1.19-1.23 ppm (m, 6H). Элементный анализ

$C_{30}H_{30}ClN_3O_3S$  1.00 HCl 0.55 моль  $H_2O$ : расч.: C, 60.61; H, 5.44; N, 7.07; найдено: C, 60.21; H, 5.44; N, 6.73.

### Пример 57

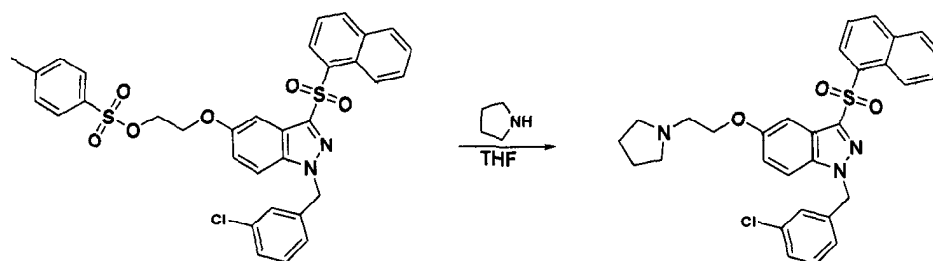


### {2-[1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-изопропиламин

Раствор 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.339 г, 0.524 ммоль) и изопропиламина (1.0 мл, 12 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. Добавляли изопропиламин (1.0 мл, 12 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли изопропиламин (1.0 мл, 12 ммоль) и смесь перемешивали при 80 °С в запаянной трубке в течение 30 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель и смесь разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали в вакууме в течение 20 минут при 80 °С с получением {2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-изопропиламина в виде желтого твердого вещества (0.280 г, 100 %). Остаток растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Образовавшееся твердое вещество фильтровали и высушивали при 82 °С в вакууме в течение 14 часов. В результате получали гидрохлорид в виде бледно-желтого твердого вещества (0.236 г): Т.пл.: 206-8 °С; масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  534.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$ 8.65-8.76 (m, 3H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.17$  Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H,  $J=9.27$  Hz), 7.72 (dd,

1H,  $J=8.07$  Hz и 7.57 Hz), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H), 7.05 (d, 1H,  $J=7.81$  Hz), 5.73 (s, 2H), 4.27 (t, 2H,  $J=5.00$  Hz), 3.31-3.37 (m, 3H), 1.23 ppm (d, 6H,  $J=6.69$  Hz). Элементный анализ  $C_{29}H_{28}ClN_3O_3S$ : 1.00 HCl: расч.: C, 61.05; H, 5.12; N, 7.36; найдено: C, 60.68; H, 5.26; N, 7.14.

### Пример 58

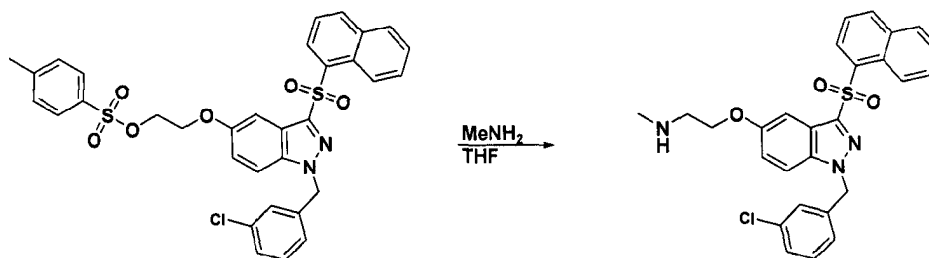


### 1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол

Раствор 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.359 г, 0.555 ммоль) и пирролидина (1.0 мл, 12 ммоль) в ТГФ (8 мл) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Затем остаток разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали солевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и высушивали в вакууме при 80 °С в течение 20 минут с получением 1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазола в виде желтого полутвердого вещества (0.266 г, 87.8 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали при 82 °С в вакууме в течение 14 часов с получением гидрохлорида в виде светло-оранжевой пены (0.205 г); масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  546.  $^1H$  ЯМР (500 MHz, ДМСО- $d_6$ ):  $\delta$ 10.18-10.19 (s, 1H), 8.73-8.75 (m, 1H), 8.55-8.57 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.30$  Hz), 8.02-8.04 (m, 1H), 7.82 (d, 1H,  $J=9.15$  Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.15-7.29 (m, 5H), 7.04 (d, 1H,  $J=7.69$  Hz), 5.73 (s, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 3.55 (br, s, 4H), 3.07-3.15 (s, br, 2H), 1.81-2.02

ppm (br, m, 4H). Элементный анализ  $C_{30}H_{28}ClN_3O_3S$ : 1.00 HCl:0.70 моль  $H_2O$ :  
расч.: C, 60.54; H, 5.15; N, 7.06; найдено: C, 60.16; H, 5.11; N, 6.74.

### Пример 59

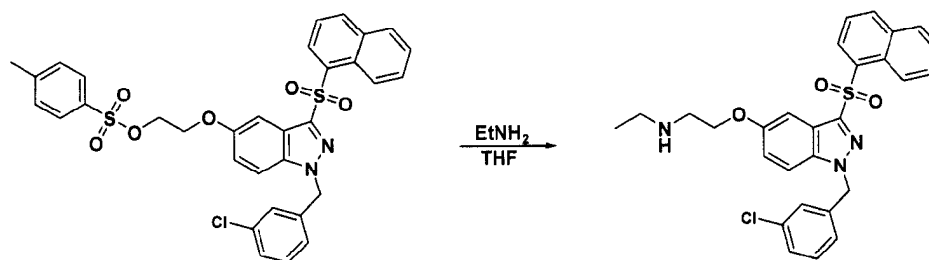


### {2-[1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-метиламин

Раствор 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.367 г, 0.567 ммоль) в 2.0 М метиламине в ТГФ (8.0 мл, 16 ммоль) перемешивали при 70 °С в запаянной трубке в течение 2 часов. После охлаждения до комнатной температуры из реакционной смеси выпариванием удаляли растворитель. Остаток разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Затем органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали безводным сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали способом ВЭЖХ с применением 25-60% смеси (хлороформ/метанол 8:2/ТЭА) в гептане/ТЭА. После концентрирования и высушивания при 60 °С в вакууме получали {2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-метиламин в виде светло-желтой пены (0.190 г, 66.2%). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Затем смесь концентрировали и высушивали в вакууме в течение 29 часов при 80 °С. Гидрохлорид получали в виде грязно-белой пены (0.206 г); масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  506.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.71-8.76 (m, 3H), 8.54-8.56 (m, 1H), 8.27 (d, 1H,  $J=8.30$  Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H,  $J=9.27$  Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.16-7.20 (m, 3H), 7.05 (d, 1H,  $J=7.69$  Hz), 5.73 (s, 2H), 4.24-4.26 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 2H), 2.60 ppm (s, 4H).

Элементный анализ  $C_{27}H_{24}ClN_3O_3S \cdot 1.00 HCl \cdot 1.50 \text{ моль } H_2O$ : расч.: С, 56.94; Н, 4.96; N, 7.38; найдено: С, 56.64; Н, 4.88; N, 7.06.

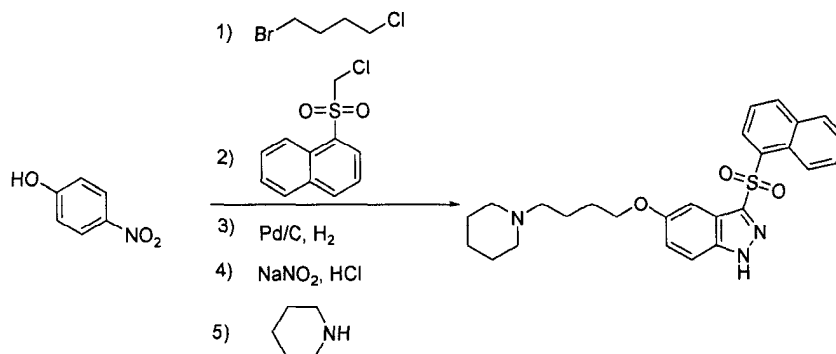
### Пример 60



### {2-[1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этиламин

Раствор 2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты (0.415 г, 0.641 ммоль) в 2.0 М этиламинe в ТГФ (8.0 мл, 16.0 ммоль) перемешивали при 70 °С в течение 3 часов и затем при 80 °С в течение 19 часов. Реакционную смесь оставляли охлаждаться до комнатной температуры и выпариванием удаляли растворитель. Остаток разделяли в этилацетате и водном бикарбонате калия. Органическую фазу промывали соевым раствором, высушивали сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. После высушивания в вакууме при 80 °С в течение 20 минут получали {2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илокси]-этил}-этиламин в виде оранжевого полутвердого вещества (0.270 г, 81.1 %). Это вещество растворяли в хлороформе и добавляли эфирный гидрохлорид. Смесь концентрировали и высушивали в вакууме при 83 °С в течение 16 часов. Гидрохлорид получали в виде бледно-оранжевой пены (0.276 г); масс-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  520.  $^1H$  ЯМР (500 MHz,  $DMCO-d_6$ ):  $\delta$  8.71-8.77 (m, 3H), 8.55 (dd, 1H,  $J=7.44$  Hz и 1.22 Hz), 8.27 (d, 1H,  $J=8.29$  Hz), 8.02-8.05 (m, 1H), 7.82 (d, 1H,  $J=9.15$  Hz), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.57-7.64 (m, 2H), 7.24-7.28 (m, 2H), 7.16-7.21 (m, 3H) 7.05 (d, 1H,  $J=7.56$  Hz), 5.73 (s, 2H), 4.24-4.27 (m, 2H), 3.30-3.32 (m, 2H), 2.97-3.03 (m, 2H), 1.16-1.20 ppm (m, 3H). Элементный анализ  $C_{28}H_{26}ClN_3O_3S \cdot 1.00 HCl \cdot 0.60 \text{ моль } H_2O$ : расч.: С, 59.28; Н, 5.01; N, 7.41; найдено: С, 58.95; Н, 5.06; N, 7.14.



**Пример 61****3-(1-нафтилсульфонил)-5-(4-пиперидин-1-илбутокси)-1Н-индазол****Стадия 1****1-(4-Хлор-бутокси)-4-нитробензол**

Смесь *пара*-нитрофенола (0.83 г, 6 ммоль), 1-бром-4-хлорбутана (1.23 г, 7.2 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1.24 г, 9 ммоль) совместно перемешивали в ДМФ при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли  $H_2O$ , экстрагировали  $EtOAc$ , промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента 30%  $EtOAc$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.28 г, 5.6 ммоль).

**Стадия 2****1-[5-(4-Хлор-бутокси)-2-нитро-фенилметансульфонил]-нафтален**

Смесь 1-(4-хлор-бутокси)-4-нитробензола (1.28 г, 5.6 ммоль) и 1-хлорметан-сульфонил-нафталена (1.6 г, 6.72 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при -78 °С в круглодонной колбе в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор 1М *трет*-бутоксид калия (16.8 мл, 16.8 ммоль) в течение получасового периода. Температуре позволяли подняться до -40 °С и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N  $HCl$ , экстрагировали  $EtOAc$ , высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из смеси  $CH_2Cl_2$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.94 г, 4.5 ммоль).

**Стадия 3****4-(4-Хлор-бутоксид)-2-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фениламин**

Смесь 1-[5-(4-хлор-бутоксид)-2-нитро-фенил-метансульфонил]-нафтадена (1.94 г, 4.5 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (20 мл), метанола (20 мл) и муравьиной кислоты (5 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 40 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 20 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат разбавляли EtOAc, промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.54 г, 3.8 ммоль).

**Стадия 4****5-(4-Хлор-бутоксид)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазол**

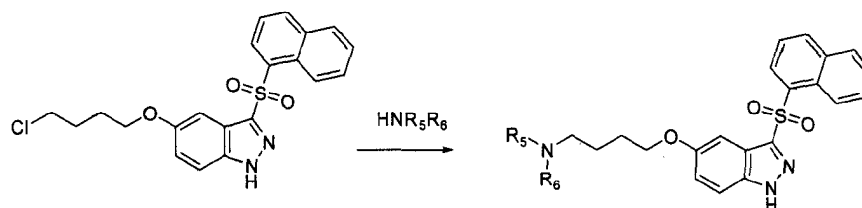
Смесь 4-(4-хлор-бутоксид)-2-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фениламина (1.54 г, 3.8 ммоль) в ТГФ (7 мл) и 4М HCl (15 мл) перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 3 °C. По каплям добавляли раствор нитрата натрия (0.34 г, 4.0 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь выливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.55 г, 3.75 ммоль).

**Стадия 5**

Смесь 5-(4-хлор-бутоксид)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.065 г, 0.12 ммоль) и пиперидина (0.48 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100 °C всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищенное соединение растворяли в метаноле, добавляли 1М HCl в эфире (0.1 мл, 0.1 ммоль) и соединение высушивали с получением вышеназванного соединения 3-(1-

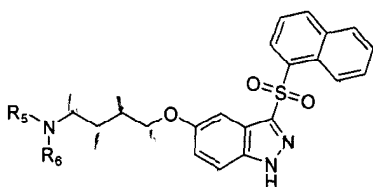
нафтилсульфонил)-5-(4-пиперидин-1-илбутокси)-1H-индазола в виде соли HCL,  
 MS: (ES<sup>+</sup>) 463 [M+H]<sup>+</sup>

### Примеры 62-67

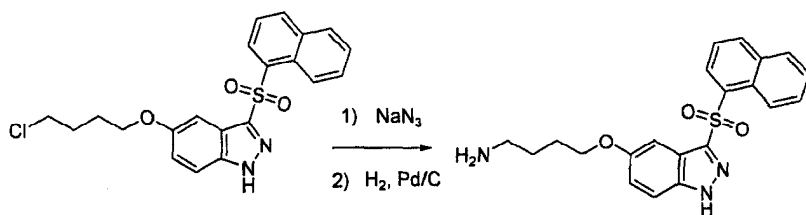


С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 61, стадия 5, с использованием подходящего амина были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице I.

### ТАБЛИЦА I



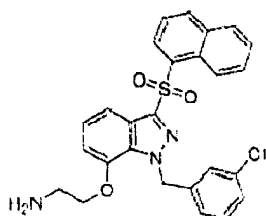
Пр. No.	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
62	CH <sub>3</sub>	H	465
63	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	424
64	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	424
65	CH <sub>3</sub>	<i>n</i> -пропил	452
66	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	452
67	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		450

**Пример 68****(4-{[3- (1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил] окси} бутил) амин****Стадия 1**

Смесь 5-(4-хлор-бutoкси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.065 г, 0.12 ммоль) и азид натрия (0.24 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 90°C в течение 5 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента 5%CH<sub>3</sub>ОН/EtOAc.

**Стадия 2.**

Азид, полученный на стадии 1, подвергали гидрированию над 10 %Pd/C в ТГФ (2 мл) и метаноле (8 мл) в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, добавляли 1М HCl в эфире (0.9 мл, 0.9 ммоль), затем испаряли с получением вышеуказанного соединения - (4-{[3- (1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил] окси} бутил)амин в виде соли HCl грязно-белого цвета (0.04 г, 0.1 ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 394[M-H]<sup>+</sup>

**Пример 69****(2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1-Н-индазол-7-ил]окси} этил)амин**

**Стадия 1****1-(2-Хлор-этокси)-2-нитробензол**

Смесь *орто*-нитрофенола (5.0 г, 35.8 ммоль) и 2-хлорэтанола (9.5 мл, 143 ммоль) в ТГФ (50 мл) в круглодонной колбе перемешивали в атмосфере азота при комнатной температуре. Добавляли трифенилфосфин (14 г, 53.7 ммоль), с последующим добавлением по каплям диэтилазодикарбоксилата (8.5 мл, 53.7 ммоль). Смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (1х), солевым раствором (1х), высушивали (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси 40% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (5.6 г, 28 ммоль).

**Стадия 2****1-Хлорметан-сульфонил-нафтален**

Смесь нафтален-1-сульфонил хлорида (10.0 г, 44 ммоль), сульфата натрия (11.12 г, 88 ммоль) и бикарбоната натрия (7.4 г, 88 ммоль) в воде (50 мл) нагревали до 100 °С в течение одного часа. Неочищенный раствор сульфата натрия оставляли охлаждаться в течение 30 минут и затем обрабатывали бромхлорметаном (43 мл, 661 ммоль) и бромидом тетра-Н-бутиламмония (1.4 г, 4.4 ммоль). Образовавшуюся смесь нагревали до 75 °С всю ночь. В вакууме удаляли все растворители. Соединение перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (10.62 г, 44 ммоль).

**Стадия 3****1-[3-(2-Хлор-этокси)-2-нитро-фенил-метансульфонил]-нафтален**

Смесь 1-(2-хлор-этокси)-2-нитробензола (1.2 г, 6 ммоль) и 1-хлорметан-сульфонил-нафталена (2.16 г, 9 ммоль) в круглодонной колбе перемешивали в ТГФ (50 мл) при -78 °С в атмосфере азота. По каплям добавляли раствор 1М трет-бутоксид калия (18 мл, 18 ммоль) в течение получаса. Температуре позволяли подняться до -40 °С, и реакционную смесь перемешивали при этой

температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь выливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан с  
5 получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.4 г, 3 ммоль).

#### Стадия 4

##### 2-(2-Хлор-этокси)-6-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фениламин

Смесь 1-[3-(2-хлор-этокси)-2-нитро-фенил-метансульфонил]-нафтадена (1.24 г, 3.5 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (20 мл), метанола (5 мл) и муравьиной  
15 кислоты (5 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 40 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 20 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат разбавляли EtOAc, промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-  
20 хроматографии, применяя в качестве элюента 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.0 г, 3.1 ммоль).

#### Стадия 5

##### 7-(2-Хлор-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазол

Смесь 2-(2-хлор-этокси)-6-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фениламина (0.97 г, 3 ммоль) в ТГФ (7 мл) и 4M HCl (15 мл) перемешивали в круглодонной  
30 колбе в атмосфере азота при 3 °C. Раствор нитрата натрия (0.21 г, 3.15 ммоль) добавляли по каплям в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с  
35 получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.9 г, 2.7 ммоль).

#### Стадия 6

##### 1-(3-Хлор-бензил)-7-(2-хлор-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазол

Смесь 7-(2-хлор-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.7 г, 1.8 ммоль), 3-хлор-бензилбромида (0.28 мл, 2.17 ммоль) и карбоната цезия (0.7  
45 г, 2.17 ммоль) в ДМФ (5 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе при

комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента смеси 30%  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.55 г, 1.1 ммоль).

#### Стадия 7

##### 7-(2-Азидо-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазол

Смесь 1-(3-хлор-бензил)-7-(2-хлор-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.25 г, 0.49 ммоль) и азиды натрия (0.04 г, 0.58 ммоль) в ДМСО (3 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.23 г, 0.44 ммоль).

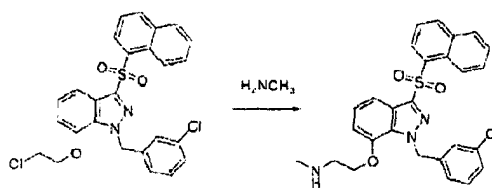
#### Стадия 8

##### (2-[[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1-Н-индазол-7-ил] окси} этил) амин

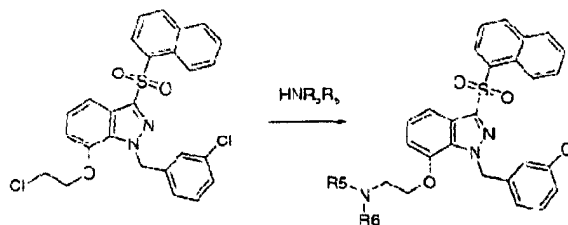
Смесь 7-(2-азидо-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.23 г, 0.44 ммоль) и 10%  $\text{Pd/C}$  в ТГФ (2 мл) и метанола (5 мл) гидрировали в реакторе Парра (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением грязно-белого твердого вещества (0.2 г, 0.4 ммоль),  $\text{MS: (ES}^+) 493 [\text{M}+\text{H}]^+$

**Пример 70**

(2-{{1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1-Н-индазол-7-ил} окси} этил)метиламин

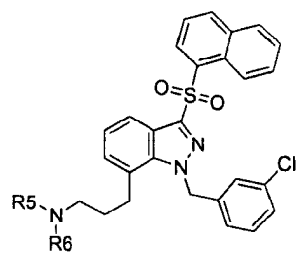


Смесь 1-(3-хлор-бензил)-7-(2-хлор-этокс)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-*H*-индазола (0.065 г, 0.12 ммоль) и метиламина (0.48 ммоль) в ДМФ (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100 °С всю ночь. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищенное соединение растворяли в метаноле, добавляли 1М HCl в эфире (0.1 мл, 0.1 ммоль), и соединение высушивали с получением вышеназванного соединения в виде соли HCl, МС: (ES<sup>+</sup>) 507 [M+H]<sup>+</sup>.

**Примеры 71-75**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 70, с использованием подходящего амина были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице II.

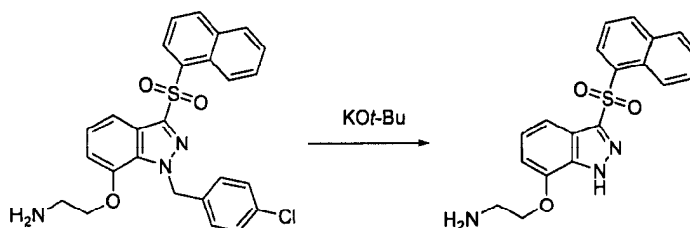


**ТАБЛИЦА II**

Пр. No.	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
71	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	522
72	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	549
73	<i>n</i> -бутил	H	549
74	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		561
75	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		547

**Пример 76**

**(2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1-Н-индазол-7-ил]окси}этил)амин**



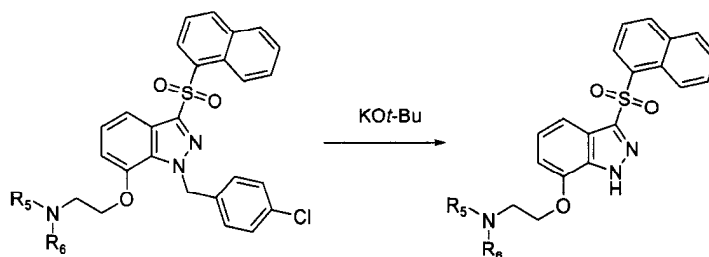
Смесь 0.075 г 1-(3-хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-амин-1-илэтокси)-1-Н-индазола, ДМСО (1 мл) и *трет*-BuOH (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в круглодонной колбе в атмосфере кислорода.

Добавляли по каплям раствор трет-бутоксид калия (0.98 мл, 0.98 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали методом флэш-хроматографии с применением 10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

Очищенные соединения растворяли в метаноле, добавляли 1М HCl в эфире

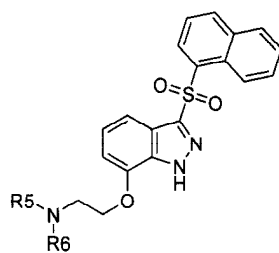
(0.1 мл, 0.1 ммоль) и соединение высушивали с получением вышеназванного соединения в виде соли HCl, МС: (ES<sup>+</sup>) 368 [M+H]<sup>+</sup>.

### Примеры 77-81

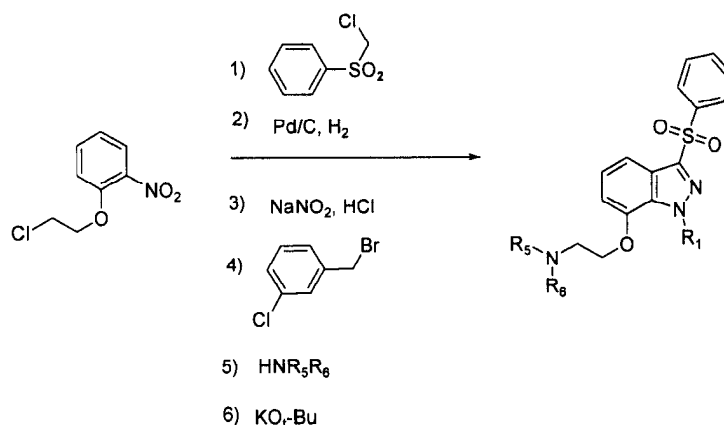


С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 76, с использованием подходящего индазол-7-илоксиэтаноминового субстрата были получены и идентифицированы методами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице III.

**ТАБЛИЦА III**



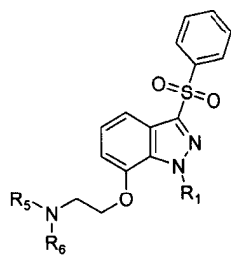
Пр. No.	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
77	CH <sub>3</sub>	H	382
78	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	396
79	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	396
80	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		436
81	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		422

**Примеры 82-93****Стадия 1****1-Бензол-сульфонил-метил-3- (2-хлор-этокс)-2-нитробензол**

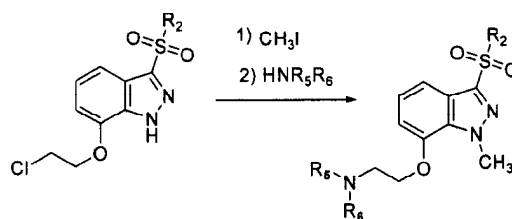
Смесь 1-(2-хлор-этокс)-2-нитробензола (1.2 г, 6 ммоль) и хлорметилфенилсульфона (2.16 г, 9 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) в круглодонной колбе при  $-78^\circ\text{C}$  в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксид а калия (18 мл, 18 ммоль) в течение получасового периода. Температуре позволяли подняться до  $-40^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.5 г, 4.2 ммоль).

**Стадии 2-6**

Применяя по существу те же самые процедуры, описанные в примере 69, стадии 3-4, и примерах 70 и 76, соединения, показанные в таблице IV, были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа.

**ТАБЛИЦА IV**

Пр. No.	R1	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
82	3-Cl- бензил	CH <sub>3</sub>	H	457
83	3-Cl- бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	471
84	3-Cl- бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	499
85	3-Cl- бензил	<i>n</i> -бутил	H	499
86	3-Cl- бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		497
87	3-Cl- бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		511
88	H	CH <sub>3</sub>	H	332
89	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	346
90	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	374
91	H	<i>n</i> -бутил	H	374
92	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		372
93	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		386

Примеры 94-105

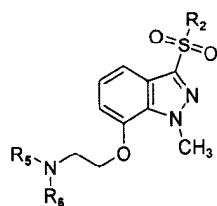
## Стадия 1

**7-(2-Хлор-этокс)-1-метил-3- (нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол:**

Смесь 7-(2-хлор-этокс)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.7 г, 1.8 ммоль), метилиодида (0.28 мл, 2.17 ммоль) и карбоната калия (0.29 г, 2.17 ммоль) в ДМФ (10 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента 30% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества, 0.55 г, 1.375 ммоль.

## Стадия 2

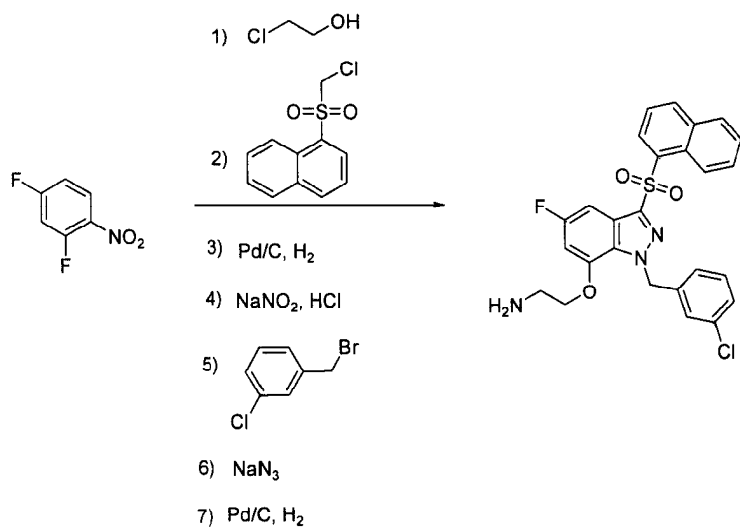
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 70, с использованием подходящего 3-арилсульфонил-1-метилиндазольного субстрата и необходимого амина, а также с помощью превращения в соли HCl были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице V.

ТАБЛИЦА V

Пр. No.	R2	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
94	1-нафтил	H	H	419
95	1-нафтил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	410
96	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	410
97	1-нафтил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	438
98	1-нафтил	<i>n</i> -бутил	H	438
99	1-нафтил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		450
100	1-нафтил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		436
101	фенил	CH <sub>3</sub>	H	346
102	фенил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	360
103	фенил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	388
104	фенил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		386
105	фенил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		400

**Пример 106**

**(2-([1-(3-Хлорбензил)-5-фтор-3-окси} этил) амин (1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]**

**Стадия 1**

**2-(2-Хлор-этокси)-4-фтор-1-нитробензол**

В круглодонной колбе в атмосфере азота 2-хлорэтанол (8.3 мл, 120 ммоль) в ТГФ (40 мл) охлаждали до 0 °С. Добавляли по каплям ЛДА (диизопропиламид лития) (60 мл, 120 ммоль), одновременно поддерживая температуру постоянной при 0 °С. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 15 минут, а затем добавляли 2,4-дифторнитробензол (11 мл, 100 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (20.0 г, 91 ммоль).

## Стадия 2

### 1-[3-(2-Хлор-этокси)-5-фтор-2-нитро-фенилметансульфонил]-нафтален

Смесь 2-(2-хлор-этокси)-4-фтор-1-нитробензола (1.3 г, 6 ммоль) и 1-хлорметан-сульфонил-нафталена (2.16 г, 9 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) в круглодонной колбе при -78 °С в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксид калия (18 мл, 18 ммоль) в течение получасового периода. Температуру позволяли подняться до -40 °С и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (2.25 г, 5.3 ммоль).

## Стадия 3

### 2-(2-Хлор-этокси)-4-фтор-6-(нафтален-1-сульфонил-метил)-фениламин

Смесь 1-[3-(2-хлор-этокси)-5-фтор-2-нитро-фенилметансульфонил]-нафталена (1.0 г, 2.36 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали в атмосфере азота в круглодонной колбе при 60 °С. Добавляли 10% Pd/C и увеличивали температуру до 80 °С. Добавляли по каплям гидразингидрат (2.0 мл) и смесь перемешивали при орошении в течение 3 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целлита, и раствор промывали H<sub>2</sub>O (3х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением

вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.91 г, 2.31 ммоль).

#### Стадия 4

##### 7-(2-Хлор-этокси)-5-фтор-3- (нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол

Смесь 2-(2-хлор-этокси)-4-фтор-6-(нафтален-1-сульфонил-метил)-фениламина (0.91 г, 2.31 ммоль) в ТГФ (7 мл) и 4М HCl (15 мл) перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 3 °С. Добавляли по каплям раствор нитрата натрия (0.16 г, 2.4 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеуказанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.9 г, 2.2 ммоль).

#### Стадия 5

##### 1-(3-Хлор-бензил)-7-(2-хлор-этокси)-5-фтор-3- (нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол

Смесь 7-(2-хлор-этокси)-5-фтор-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазола (0.9 г, 2.2 ммоль), 3-хлорбензилбромида (0.35 мл, 2.7 ммоль) и карбоната цезия (0.87 г, 2.7 ммоль) в ДМФ (5 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента 30% EtOAc/гексан с получением вышеуказанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.85 г, 2 ммоль).

#### Стадия 6

##### 7-(2-Азидо-этокси)-1-(3-хлор-бензил)-5-фтор-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол

Смесь 1-(3-хлор-бензил)-7-(2-хлор-этокси)-5-фтор-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазола (0.1 г, 0.19 ммоль) и азидата натрия (0.014 г, 0.22 ммоль) в ДМСО (3 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали



до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.09 г, 0.17 ммоль).

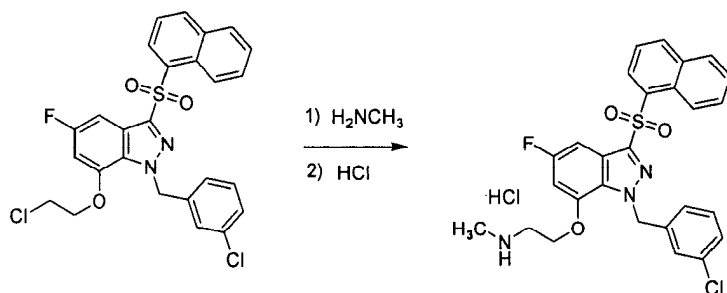
#### Стадия 7

#### (2-{{1-(3-Хлорбензил)-5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил} окси} этил)амин

Смесь 7-(2-азидо-этокс)-1-(3-хлор-бензил)-5-фтор-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазола (0.09 г, 0.17 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (5 мл) и метанола (15 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента 5 % CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.08 г, 0.14 ммоль), МС: (ES<sup>+</sup>) 511 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Пример 107

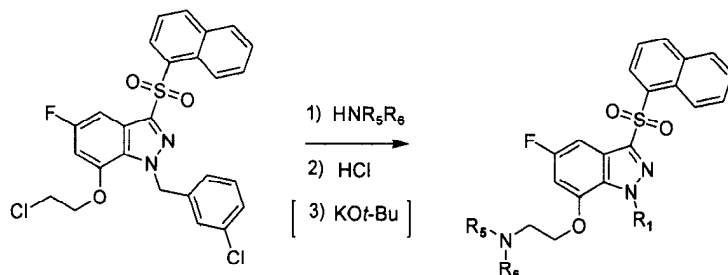
#### (2-{{1-(3-хлорбензил)-5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил} окси} этил) метиламин Гидрохлорид



Смесь 1-(3-хлор-бензил)-7-(2-хлор-этокс)-5-фтор-3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазола (0.075 г, 0.14 ммоль) и метиламина (0.56 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100 °С в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали

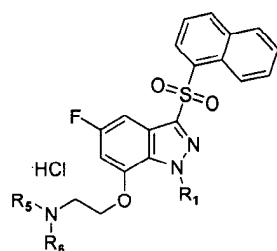
методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищенное соединение растворяли в метаноле, добавляли 1M HCl в эфире (0.1 мл, 0.1 ммоль) и соединение высушивали с получением вышеназванного соединения в виде соли HCl. МС: (ES<sup>+</sup>) 525 [M+H]<sup>+</sup>

### Примеры 108-118

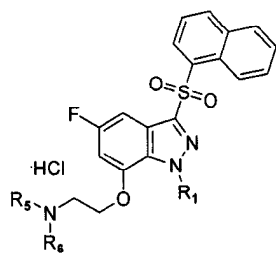


С помощью по существу тех же процедур, которые описаны в примерах 107 и 76, с использованием необходимого амина были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице VI.

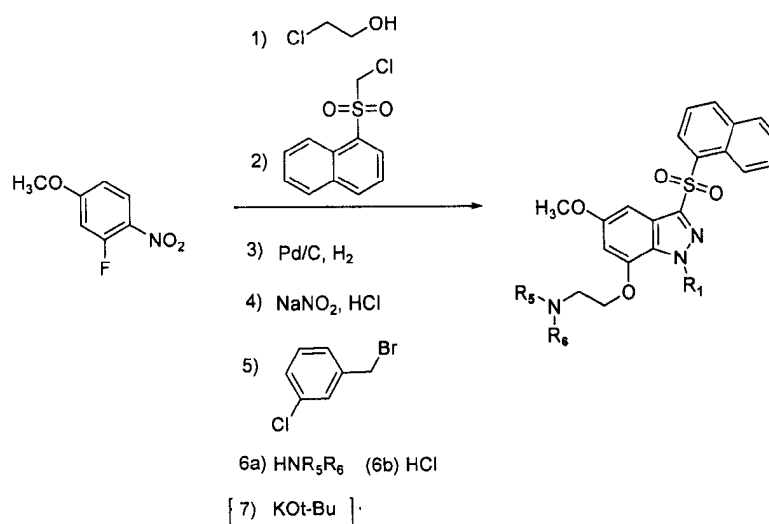
**ТАБЛИЦА VI**



Пр. No.	R1	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
108	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	539
109	3-Cl-бензил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	539
110	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	567
111	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		579
112	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		565
113	H	CH <sub>3</sub>	H	400
114	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	414
115	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	414

**ТАБЛИЦА VI, ПРОДОЛЖ.**

Пр. No.	R1	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
116	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	442
117	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		454
118	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		440

**Примеры 119-127****Стадия 1) 2-(2-Хлорэтокси)-4-метокси-1-нитробензол**

К смеси 2-хлорэтанола (0.7 мл, 10.5 ммоль) в ТГФ (20 мл), охлажденной до 0 °С, добавляли по каплям 2М ЛДА (5.25 мл, 10.5 ммоль). Когда добавление ЛДА было завершено, смесь перемешивали в течение еще 15 минут и затем добавляли 2-фтор-4-метокси-1-нитробензол (1.5 г, 8.8 ммоль). Смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при этой температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение перекристаллизовывали из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан с получением вышеназванного соединения (1.5 г, 6.5 ммоль).

**Стадия 2) 1-[3-(2-Хлор-этокси)-5-метокси-2-нитро-фенилметансульфонил]-нафтален**

Смесь 2-(2-хлор-этокси)-4-метокси-1-нитробензола (1.4 г, 6 ммоль) и 1-хлорметан-сульфонилнафталена (1.4 г, 6 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  в круглодонной колбе в атмосфере азота. В течение получасового периода добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксидка калия (18 мл, 18 ммоль). Температуру позволяли подняться до  $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 4 часов. Реакционную смесь выливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (2 г, 4.6 ммоль).

**Стадия 3) 2-(2-Хлор-этокси)-4-метокси-6- (нафтален-1-сульфонилметил)-фениламин**

Смесь 1-[3-(2-хлор-этокси)-5-метокси-2-нитро-фенилметансульфонил]-нафталена (1.0 г, 2.5 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали в атмосфере азота в круглодонной колбе при  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Добавляли 10% Pd/C и увеличивали температуру до  $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ . По каплям добавляли гидразингидрат (2.0 мл), и смесь перемешивали при орошении в течение 3 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целлита, и раствор промывали  $\text{H}_2\text{O}$  (3х), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.0 г, 2.46 ммоль).

**Стадия 4) 7-(2-Хлор-этокси)-5-метокси-3- (нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол**

Смесь 2-(2-хлор-этокси)-4-метокси-6-(нафтален-1-сульфонилметил)-фениламина (1.0 г, 2.46 ммоль) в ТГФ (7 мл) и 4M HCl (15 мл) перемешивали в круглодонной колбе, в атмосфере азота, при  $3\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Добавляли по каплям

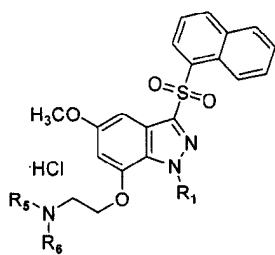
раствор нитрата натрия (0.17 г, 2.6 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.0 г, 2.39 ммоль).

**Стадия 5) 1-(3-Хлор-бензил)-7-(2-хлор-этокси-5-метокси-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол**

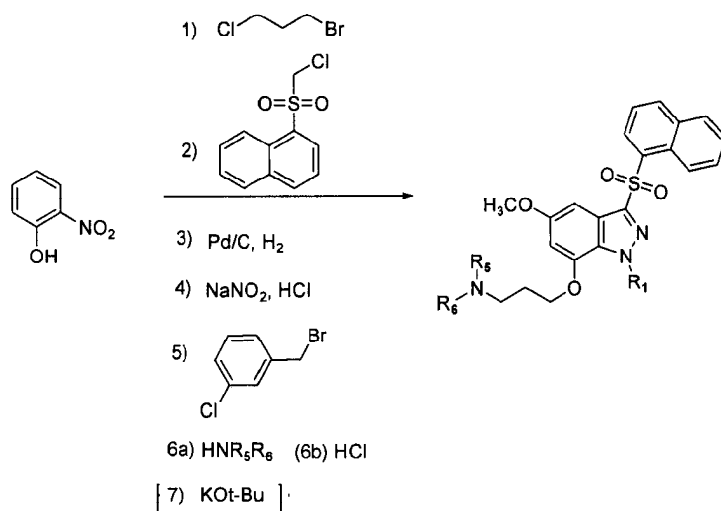
Смесь 7-(2-хлор-этокси)-5-метокси-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазола (1.0 г, 2.39 ммоль), 3-хлорбензилбромид (0.35 мл, 2.7 ммоль) и карбоната цезия (0.87 г, 2.7 ммоль) в ДМФ (5 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента смеси 30% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.1 г, 2 ммоль).

**Стадии 6 и 7) аминирование и дебензилирование**

С помощью по существу тех же процедур, которые описаны в примерах 107 и 76, с использованием субстрата 7-(2-хлорэтокси)-5-метокси-3-нафтилсульфонилиндазола и необходимого амина были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице VII.

**ТАБЛИЦА VII**

Пр. No.	R1	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
119	3-Cl- бензил	CH <sub>3</sub>	H	537
120	3-Cl- бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	551
121	3-Cl- бензил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	551
122	3-Cl- бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		591
123	3-Cl- бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		577
124	H	CH <sub>3</sub>	H	412
125	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	426
126	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		466
127	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		452

**Примеры 128-138****Стадия 1) 1-(3-Хлор-пропокси)-2-нитробензол**

Смесь орто-нитрофенола (0.83 г, 6 ммоль), 1-бром-3-хлорпропана (1.1 г, 7.2 ммоль) и  $K_2CO_3$  (1.24 г, 9 ммоль) совместно перемешивали в ДМФ при 80 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли  $H_2O$ , экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента смеси 30% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.2 г, 5.6 ммоль).

**Стадия 2) 1-[3-(3-Хлор-пропокси)-2-нитро-фенил-метансульфонил]-нафтаден**

Смесь 1-(3-хлор-пропокси)-2-нитробензола (1.2 г, 6 ммоль) и 1-хлорметан-сульфонилнафтадена (2.16 г, 9 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при -78 °С в круглодонной колбе в атмосфере азота. В течение получасового периода по каплям добавляли раствор 1М трет-бутоксид калия (18 мл, 18 ммоль). Температуре позволяли подняться до -40 °С и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из

смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.9 г, 4.5 ммоль).

**Стадия 3) 2-(3-Хлор-пропокси)-6-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фениламин**

Смесь 1-[3-(3-хлор-пропокси)-2-нитро-фенил-метансульфонил]-нафтадена (1.9 г, 4.5 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (20 мл), метанола (20 мл) и муравьиной кислоты (5 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 40 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 20 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат разбавляли EtOAc, промывали водой, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси 5% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.66 г, 4.25 ммоль).

**Стадия 4) 7-(3-Хлор-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазол**

Смесь 2-(3-хлор-пропокси)-6-(нафтаден-1-сульфонилметил)-фениламина (1.66 г, 4.25 ммоль) в ТГФ (7 мл) и 4М HCl (15 мл) перемешивали в круглодонной колбе, в атмосфере азота, при 3 °C. Добавляли по каплям раствор нитрата натрия (0.3 г, 4.4 ммоль) в  $\text{H}_2\text{O}$  (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.6 г, 4 ммоль).

**Стадия 5) 1-(3-Хлор-бензил)-7-(3-хлор-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазол**

Смесь 7-(3-хлор-пропокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.7 г, 1.75 ммоль), 3-хлорбензилбромида (0.28 мл, 2.17 ммоль) и карбоната цезия (0.7 г, 2.17 ммоль) в ДМФ (5 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве

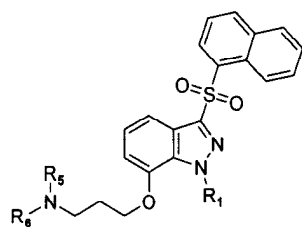


элюента смеси 30% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.87 г, 1.66 ммоль).

### Стадии 6 и 7) Аминирование и дебензилирование

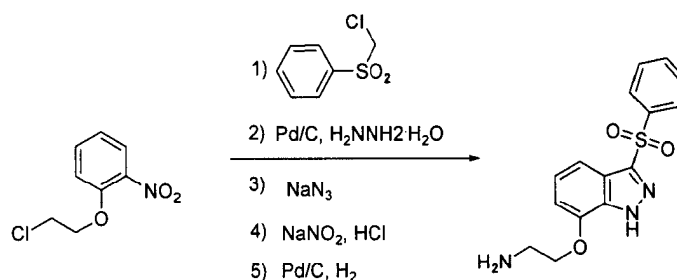
С помощью по существу тех же роцедур, которые описаны в примерах 107 и 76, с использованием субстрата 7-(3-хлорпропокси)-3-нафтилсульфонилиндазола и необходимого амина были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице VIII. (Аминирование проводили параллельно в устройстве карусельного типа с подогревом в 3-драхмовых пробирках.)

ТАБЛИЦА VIII



Пр. No.	R1	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
128	3-Cl-бензил	CH <sub>3</sub>	H	521
129	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	535
130	3-Cl-бензил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	535
131	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	563
132	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		575
133	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		561

134	H	CH <sub>3</sub>	H	396
135	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	410
136	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	410
137	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	438
138	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		450

**Пример 139****2-{[3-Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил] окси} этанамин****Стадия 1) 1-Бензолсульфонилметил-3- (2-хлорэтокс)-2-нитробензол**

Смесь 1-(2-хлор-этокс)-2-нитробензола (0.5 г, 2.5 ммоль) и 1-хлорметан-сульфонилбензола (0.56 г, 2.97 ммоль) перемешивали в ТГФ (10 мл) при -78 °С в круглодонной колбе в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор 1M трет-бутоксид калия (7.45 мл, 7.44 ммоль) в течение получасового периода. Температуру позволяли подняться до -40 °С и реакцию смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.57 г, 1.6 ммоль).

**Стадия 2) 2-Бензолсульфонилметил-6- (2-хлор-этокс)-фениламин**

Смесь 1-бензолсульфонилметил-3-(2-хлор-этокс)-2-нитробензола (0.57 г, 1.6 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали в атмосфере азота в круглодонной колбе при 60 °С. Добавляли 10% Pd/C и увеличивали температуру до 80 °С. По каплям добавляли гидразингидрат (1.5 мл) и смесь перемешивали при орошении в течение 3 часов. Реакционную смесь

отфильтровывали через слой целлита, и раствор промывали H<sub>2</sub>O (3х),  
высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением  
вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.5 г,  
1.53 ммоль).

**Стадия 3) 2-(2-Азидо-этокси)-6-бензол-сульфонилметил-фениламин**

Смесь 2-бензолсульфонилметил-6-(2-хлор-этокси)-фениламина (0.5 г,  
1.53 ммоль) и азиды натрия (0.15 г, 2.29 ммоль) в ДМСО (10 мл) совместно  
перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 90 °С в течение 3  
часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли  
водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х),  
высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное  
соединение очищали способом ВЭЖХ с нормальной фазой с применением в  
качестве элюента смеси 40% EtOAc/гексан с получением вышеуказанного  
соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.39 г, 1.17 ммоль).

**Стадия 4) 7-(2-Азидо-этокси)-3-бензолсульфонил-1H-индазол**

Смесь 2-(2-азидо-этокси)-6-бензол-сульфонилметил-фениламина (0.39 г,  
1.17 ммоль) в ТГФ (2 мл) и 4М HCl (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе  
в атмосфере азота при 3 °С. Добавляли по каплям раствор нитрата натрия  
(0.08 г, 1.23 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный  
раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc.  
Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с  
получением вышеуказанного соединения в виде грязно-белого твердого  
вещества (0.3 г, 0.87 ммоль).

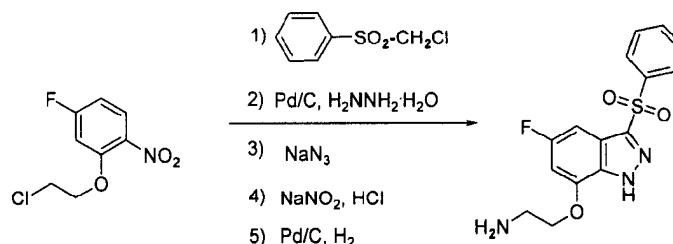
**Стадия 5) 2-([3-Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил] окси} этанамин**

Смесь 7-(2-азидо-этокси)-3-бензолсульфонил-1H-индазола (0.3 г, 0.87  
ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (2 мл) и метанола (8 мл) гидрировали в реакторе  
Парра (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 2 часов. Смесь фильтровали  
через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный  
продукт перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, добавляли 1М HCl в  
эфире (0.9 мл, 0.9 ммоль), затем высушивали и получали вышеуказанное

соединение в виде грязно-белой соли HCl (0.2 г, 0.6 ммоль), МС: (ES<sup>+</sup>) 317 [M+H]<sup>+</sup>

### Пример 140

#### 2-[[5-Фтор-3-фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил] окси} этанамин



#### Стадия 1) 1-Бензолсульфонилметил-3-(2-хлор-этоксид)-5-фтор-2-нитробензол

Смесь 2-(2-хлорэтоксид)-4-фтор-1-нитробензола (1.3 г, 6 ммоль) и 1-хлорметансульфонилбензола (1.7 г, 9 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при –78 °С в круглодонной колбе в атмосфере азота. В течение получасового периода добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксид калия (18 мл, 18 ммоль). Температуру позволяли подняться до –40 °С, и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.98 г, 5.3 ммоль).

#### Стадия 2) 2-Бензолсульфонилметил-6-(2-хлор-этоксид)-4-фторфениламин

Смесь 1-бензолсульфонилметил-3-(2-хлор-этоксид)-5-фтор-2-нитробензола (1.98 г, 5.3 ммоль) в этаноле (25 мл) перемешивали в атмосфере азота в круглодонной колбе при 60 °С. Добавляли 10% Pd/C и увеличивали температуру до 80 °С. Добавляли по каплям гидразингидрат (2.0 мл) и смесь перемешивали при орошении в течение 3 часов. Реакционную смесь отфильтровывали через слой целлита, и раствор промывали H<sub>2</sub>O (3х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением

вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.67 г, 4.87 ммоль).

**Стадия 3) 2-(2-Азидо-этоксид)-6-бензолсульфонилметил-4-фтор-фениламин**

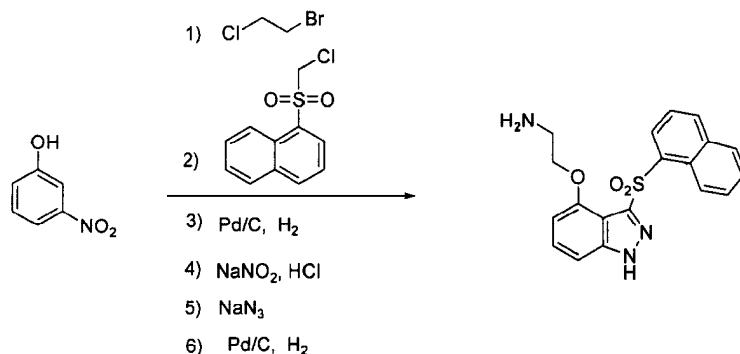
Смесь 2-бензолсульфонилметил-6- (2-хлор-этоксид)-4-фторфениламина (1.67 г, 4.87 ммоль) и азидата натрия (0.38 г, 5.84 ммоль) в ДМСО (20 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеуказанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.44 г, 4.14 ммоль).

**Стадия 4) 7-(2-Азидо-этоксид)-3-бензолсульфонил-5-фтор-1H-индазол**

Смесь 2-(2-азидо-этоксид)-6-бензол-сульфонилметил-4-фтор-фениламина (1.44 г, 4.14 ммоль) в ТГФ (5 мл) и 4М HCl (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 3 °С. Добавляли по каплям раствор нитрата натрия (0.28 г, 4.34 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеуказанного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.34 г, 3.72 ммоль).

**Стадия 5) 2-[[5-Фтор-3-фенилсульфонил]-1H-индазол-7-ил] оксид] этанамин**

Смесь 7-(2-азидо-этоксид)-3-бензолсульфонил-5-фтор-1H-индазола (0.3 г, 0.83 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (2 мл) и метанола (8 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, добавляли 1М HCl в эфире (0.8 мл, 0.8 ммоль), затем высушивали и получали вышеуказанное соединение в виде грязно-белой соли HCl (0.2 г, 0.59 ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 336 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 141****2-[[3-1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-4-ил] окси]этанамин****Стадия 1) 1-(2-Хлорэтокс)-3-нитробензол**

Смесь 3-нитрофенола (0.83 г, 6 ммоль), бромхлорэтана (1.03 г, 7.2 ммоль) и  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.24 г, 9 ммоль) совместно перемешивали в ДМФ при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента смеси 30%  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.12 г, 5.6 ммоль).

**Стадия 2) 1-[2-(2-Хлорэтокс)-6-нитрофенилметансульфонил]нафтален**

Смесь 1-(2-хлор-этокс)-3-нитробензола (1.12 г, 5.6 ммоль) и 1-хлорметан-сульфонил-нафталена (1.6 г, 6.72 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при  $-78^\circ\text{C}$  в круглодонной колбе в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксид калия (16.8 мл, 16.8 ммоль) в течение получасового периода. Температуре позволяли подняться до  $-40^\circ\text{C}$  и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N  $\text{HCl}$ , экстрагировали  $\text{EtOAc}$ , высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение очищали ВЭЖХ с нормальной фазой с применением в качестве элюента смеси 40%  $\text{EtOAc}$ /гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.9 г, 2.24 ммоль) и 1-[4-(2-хлор-этокс)-2-нитрофенилметансульфонил]нафталена (0.79 г, 2.1 ммоль).

**Стадия 3) 3-(2-Хлор-этокси)-2-(нафтален-1-сульфонилметил)-фениламин**

Смесь 1-[2-(2-хлор-этокси)-6-нитро-фенилметансульфонил]-нафталена (0.9 г, 2.24 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (10 мл), метанола (10 мл) и муравьиной кислоты (2 мл) гидрировали в реакторе Парра (250 мл) при 40 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 20 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат разбавляли EtOAc, промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.78 г, 2.1 ммоль).

**Стадия 4) 4-(2-Хлор-этокси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-Н-индазол**

Смесь 3-(2-хлор-этокси)-2-(нафтален-1-сульфонилметил)-фениламина (0.78 г, 2.1 ммоль) в ТГФ (5 мл) и 4М HCl (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азот при 3 °С. Добавляли по каплям раствор нитрата натрия (0.15 г, 2.2 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.74 г, 1.93 ммоль).

**Стадия 5) 4-(2-Азидо-этокси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-Н-индазол**

Смесь 4-(2-хлор-этокси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.2 г, 0.5 ммоль) и азиды натрия (0.04 г, 0.62 ммоль) в ДМСО (2 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали ВЭЖХ с нормальной фазой с применением в качестве элюента смеси 40% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.17 г, 0.45 ммоль).

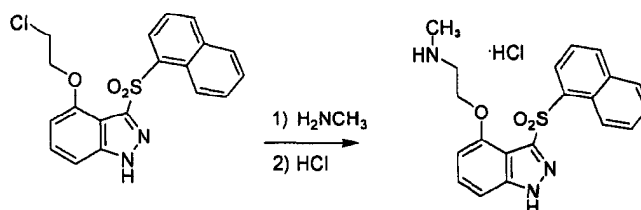
**Стадия 6) 2-([3-1-Нафтилсульфонил)-1-Н-индазол-4-ил] окси} этанамин**

Смесь 4-(2-азидо-этокси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.17 г, 0.45 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (2 мл) и метанола (8 мл) гидрировали в реакторе Парра (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 2 часов. Смесь фильтровали

через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /гексан, добавляли 1М HCl в эфире (0.4 мл, 0.4 ммоль), затем высушивали с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белой соли HCl (0.15 г, 0.4 ммоль), МС:  $(\text{ES}^+)$  369  $[\text{M}+\text{H}]^+$

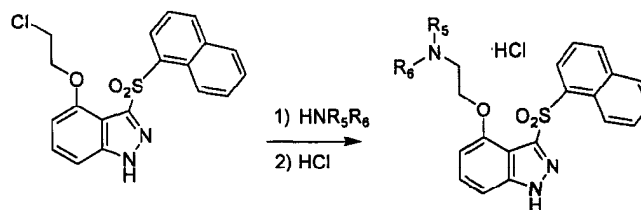
### Пример 142

**N-Метил-2- {[3-нафтилсульфонил)-1H-индазол-4-ил] окси} этанамин гидрохлорид**



Смесь 4-(2-хлор-этокс)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-Н-индазола (0.075 г, 0.19 ммоль) и метиламина (0.28 мл, 0.56 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100 °С в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$ . Очищенное соединение растворяли в метаноле, добавляли 1М HCl в эфире (0.2 мл, 0.2 ммоль), затем высушивали с получением вышеназванного соединения в виде соли HCl (0.07 г, 0.19 ммоль), МС:  $(\text{ES}^+)$  417  $[\text{M}+\text{H}]^+$

### Примеры 143-145

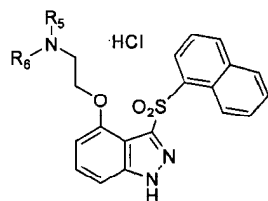


С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 142, с использованием необходимого амина были получены и



идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице IX.

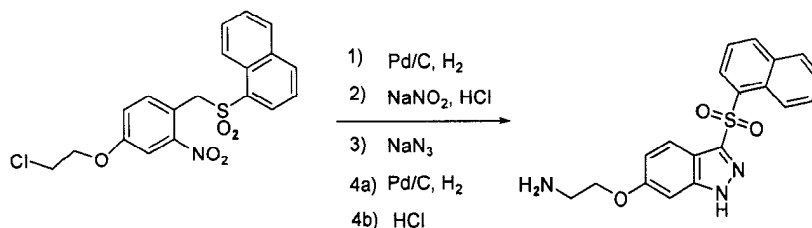
## ТАБЛИЦА IX



Пр. No.	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
143	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	397
144	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		437
145	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		423

### Пример 146

#### 2-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-6-ил] окси] этанамин



#### Стадия 1) 5-(2-Хлор-этокси-2- (нафтаден-1-сульфонилметил)-фениламин

Смесь 1-[4-(2-хлор-этокси)-2-нитро-фенилметансульфонил]-нафтадена (0.79 г, 2.1 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (10 мл), метанола (10 мл) и муравьиной кислоты (2 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 40 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 20 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат разбавляли EtOAc, промывали водой, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.74 г, 1.99 ммоль).

#### Стадия 2) 6-(2-Хлор-этокси)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол

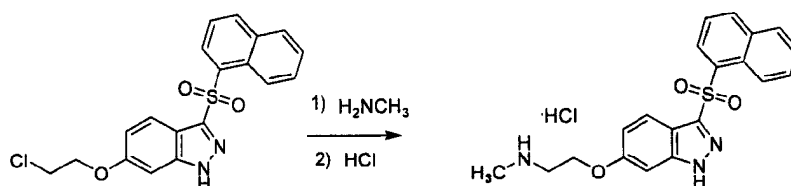
Смесь 5-(2-хлор-этокси)-2-(нафтален-1-сульфонилметил)-фениламина (0.74 г, 1.99 ммоль) в ТГФ (5 мл) и 4М HCl (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 3 °С. Добавляли по каплям раствор нитрата натрия (0.14 г, 2.08 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.74 г, 1.93 ммоль).

### Стадия 3) 6-(2-Азидо-этокси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол

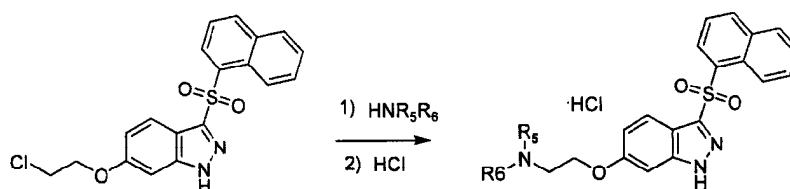
Смесь 6-(2-хлор-этокси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазола (0.19 г, 0.5 ммоль) и азидата натрия (0.04 г, 0.62 ммоль) в ДМСО (2 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 90 °С в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали ВЭЖХ с нормальной фазой с применением в качестве элюента смеси 40% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.17 г, 0.45 ммоль).

### Стадия 4) 2-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-6-ил] окси] этанамин

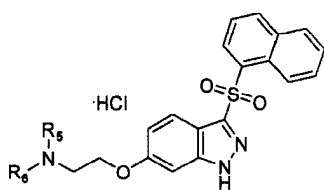
Смесь 6-(2-азидо-этокси)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазола (0.17 г, 0.45 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (2 мл) и метанола (8 мл) гидрировали в реакторе Парра (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> в течение 2 часов. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из смеси CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, добавляли 1М HCl в эфире (0.4 мл, 0.4 ммоль), затем высушивали и получали вышеназванное соединение в виде грязно-белой соли HCl (0.15 г, 0.4 ммоль), МС: (ES<sup>+</sup>) 368 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 147****N-Метил-2-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1*H*-индазол-6-ил]окси]этанамин гидрохлорид**

Смесь 6-(2-хлор-этокс)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1-*H*-индазола (0.075 г, 0.19 ммоль) и метиламина (0.28 мл, 0.56 ммоль) в ДМСО (1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100 °С в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищенное соединение растворяли в метаноле, добавляли 1М HCl в эфире (0.2 мл, 0.2 ммоль), затем высушивали и получали вышеназванное соединение в виде соли HCl (0.07 г, 0.19 ммоль), МС: (ES<sup>+</sup>) 381 [M+H]<sup>+</sup>

**Примеры 148-150**

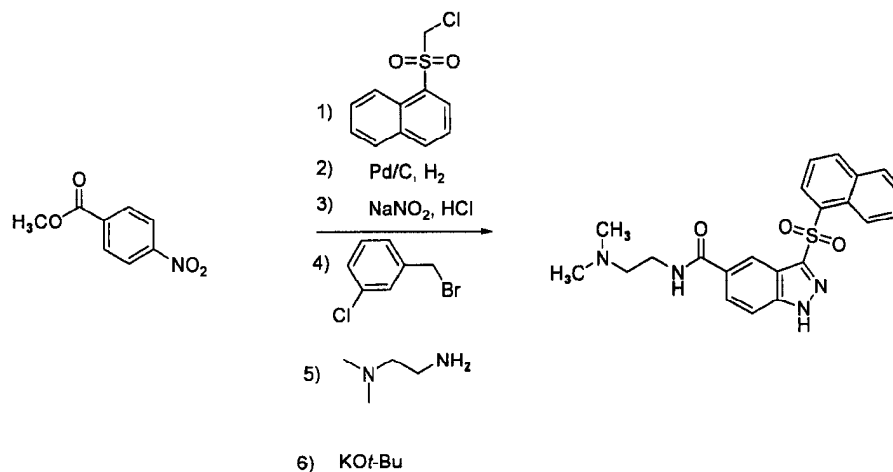
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 147, с использованием необходимого амина были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа соединения, представленные в таблице X.

**ТАБЛИЦА X**

Пр. No.	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
148	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	396
149	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		436
150	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		422

**Пример 151**

**N-[2-(Диметиламино)этил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-карбоксамид**



**Стадия 1) Метилловый эфир 3-(нафтаден 1-сульфонилметил)-4-нитробензойной кислоты**

Смесь метилового эфира 4-нитробензойной кислоты (0.8 г, 4.4 ммоль) и 1-хлорметансульфонилнафтадена (1.3 г, 5.3 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при -78 °С в круглодонной колбе в атмосфере азота. В течение получасового периода добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксид калия (13 мл, 13 ммоль). Температуре позволяли подняться до -40 °С и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную

смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали ВЭЖХ с нормальной фазой с применением в качестве элюента 40% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.5 г, 3.9 ммоль).

**Стадия 2) Метилловый эфир 4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)бензойной кислоты**

Смесь метилового эфира 3-(нафтаден 1-сульфонилметил)-4-нитробензойной кислоты (1.5 г, 3.9 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (10 мл) и метанола (20 мл) гидрировали в балоне гидрогенизатора (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> всю ночь. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.9 г, 2.5 ммоль).

**Стадия 3) Метилловый эфир 3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты**

Смесь метилового эфира 4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)бензойной кислоты (0.9 г, 2.5 ммоль) в ТГФ (5 мл) и 4M HCl (10 мл) перемешивали в круглодонной колбе в атмосфере азота при 3 °C. Добавляли по каплям раствор нитрата натрия (0.18 г, 2.62 ммоль) в H<sub>2</sub>O (1 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (0.82 г, 2.25 ммоль).

**Стадия 4) Метилловый эфир 1-(3-Хлорбензил)-2-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты**

Смесь метилового эфира 3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (0.82 г, 2.25 ммоль), 3-хлорбензилбромида (0.34 мл, 2.7 ммоль) и карбоната цезия (0.87 г, 2.7 ммоль) в ДМФ (5 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2x), солевым раствором (1x), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и

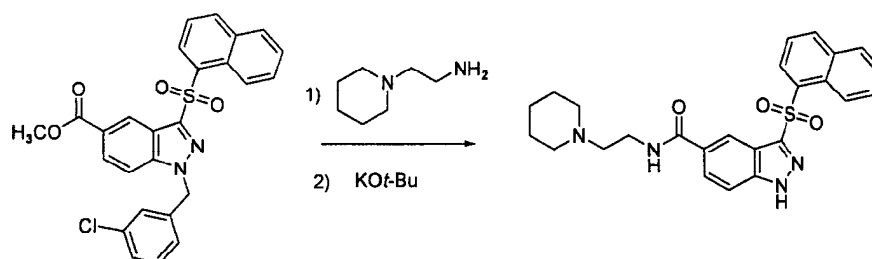
концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали способом ВЭЖХ с применением в качестве элюента смеси 30% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.01 г, 2.07 ммоль).

**Стадия 5) (2-Диметиламиноэтил)-амид 1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты**

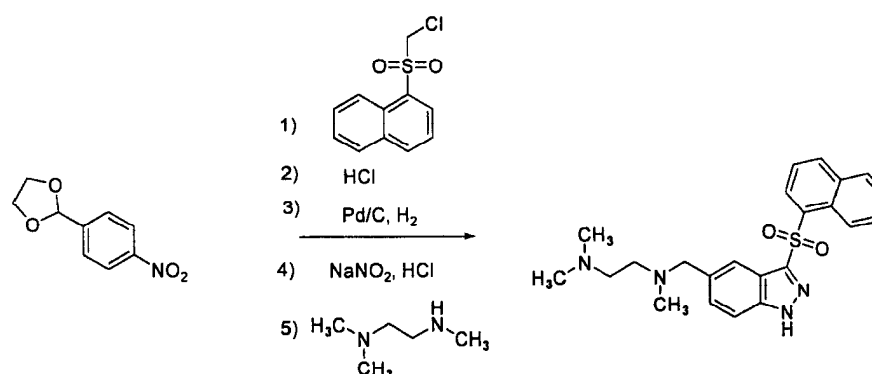
К раствору диметилэтилендиамина (0.02 мл, 0.2 ммоль) в ТГФ (2 мл), охлажденному до 0 °С, добавляли по каплям ЛДА (0.15 мл, 0.3 ммоль). Затем к указанной смеси добавляли раствор метилового эфира 1-(3-хлор-бензил)-2-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (0.05 г, 0.1 ммоль) в ТГФ (1 мл). Смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (1х), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1х); органическую фазу промывали солевым раствором (1х) и концентрировали в вакууме с получением вышеуказанного соединения (0.3 г, 0.04 ммоль).

**Стадия 6) N- [2-(Диметиламино) этил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-карбоксамид**

Смесь (2-диметиламино-этил)-амида 1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (0.3 г, 0.04 ммоль), ДМСО (1 мл) и *трет*-BuOH (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в круглодонной колбе в атмосфере кислорода. Добавляли по каплям раствор трет-бутоксид калия (0.05 мл, 0.05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение очищали способом хроматографии с обращенной фазой получением вышеуказанного соединения, МС: (ES<sup>+</sup>) 423 [M+H]<sup>+</sup>

**Пример 152****3-(1-нафтилсульфонил)-N-(2-пиперидин-1-илэтил)-1H-индазол-5-карбоксамид**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 151, с использованием 1-(2-аминоэтил)пиперидина на стадии 5, вышеназванное соединение получали и идентифицировали способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа, МС: (ES<sup>+</sup>) 463 [M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 153****N, N, N'-Триметил-N'-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил}этан-1,2-диамин****Стадия 1) 2-[3-(Нафтаген-1-сульфонилметил)-4-нитрофенил]-[1,3]диоксалан**

Смесь 2-(4-нитро-фенил)-[1,3]диоксалан (1.85 г, 9.5 ммоль) и 1-хлорметансульфонил-нафтагена (2.74 г, 11.4 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при –78 °С в круглодонной колбе в атмосфере азота. В течение получасового периода добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксид калия (19 мл, 19 ммоль). Температуру позволяли подняться до –40 °С и реакционную

смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали ВЭЖХ с нормальной фазой с применением в качестве элюента смеси 40% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3.03 г, 7.6 ммоль).

#### **Стадия 2) 3-(Нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитробензальдегид**

Смесь 2-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нито-фенил]-[1,3]диоксалана (3.03 г, 7.6 ммоль) и 2N HCl (4 мл, 8 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при 40 °C в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения (2.56 г, 7.22 ммоль).

#### **Стадия 3) 4-Амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)бензальдегид**

Смесь 3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитробензальдегида (2.5 г, 7.22 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (10 мл) и метанола (20 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> всю ночь. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (2.4 г, 6.85 ммоль).

#### **Стадия 4) 3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегид**

Смесь 4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-бензальдегида (2.4 г, 6.85 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 4M HCl (20 мл) перемешивали в круглодонной колбе при 3°C. Добавляли раствор нитрата натрия (0.49 г, 7.19 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл). Реакционную смесь наливали в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.84 г, 5.5 ммоль).

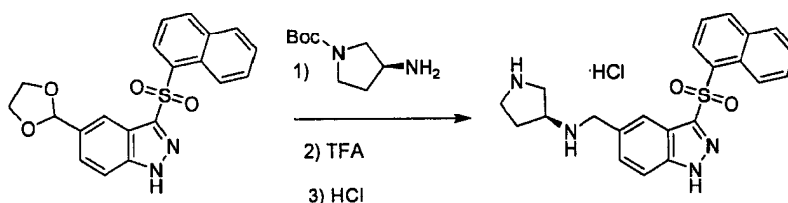


**Стадия 5) N, N, N'-Триметил-N'-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил}этан-1,2-диамин**

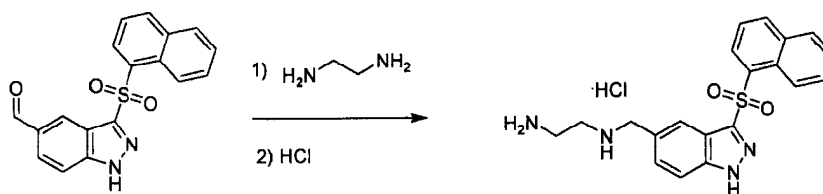
3-(Нафтаген-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегид (0.17 г, 0.5 ммоль), триметилэтилендиамин (0.6 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (0.7 ммоль) в дихлорэтано (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения, растворитель удаляли в вакууме, неочищенный материал диспергировали в воде и доводили pH до 3.4. Твердый материал отфильтровывали и промывали холодной водой с получением после высушивания требуемого материала в виде свободного основания. Последнее переводили в хлористоводородную соль путем растворения в метаноле, с последующей обработкой избытком 2N HCl и удалением летучих веществ в вакууме, с получением вышеуказанного соединения в виде хлористоводородной соли, т. пл. > 200 °C; MC (APPI) 423 [M+H]

**Пример 154**

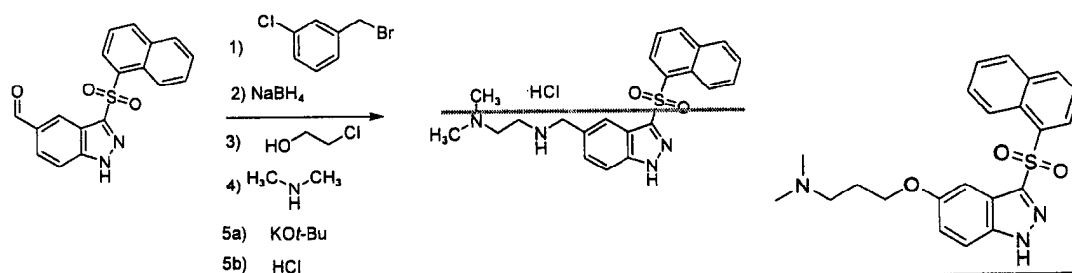
**(3S)-N-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил}пирролидин-3-амин гидрохлорид**



С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 153, стадия 5, с использованием S(-)-пирролидин-3-иламина, защищенного Вос-группой, с последующим удалением Вос-группы с помощью ТФЭ в метиленхлориде и обработкой свободного основания с помощью 2N HCl, получали вышеназванный продукт, т. пл. > 200 °C; MC (ES) (M+H)<sup>+</sup> 407.1; MC (ES) (M+H+Na)<sup>+</sup> 429.1

**Пример 155****N-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метил]этан-1,2-диамин**

3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегид (0.3 ммоль) перемешивали в течение 24 часов с избытком этилендиамина (1 ммоль) в метаноле. Добавляли боргидрид натрия (0.6 ммоль) и перемешивание продолжали в течение еще 24 часов. После завершения летучие вещества удаляли в вакууме, неочищенный материал разбавляли холодной водой, подкисляли до pH 3.4, отфильтровывали, промывали на фильтре холодной водой и высушивали с получением требуемого материала в виде свободного основания. Последнее переводили в хлористоводородную соль путем растворения в метаноле с последующей обработкой избытком 2N HCl и удалением летучих веществ в вакууме с получением вышеуказанного соединения, т.пл. > 200 °C; MC (ES<sup>+</sup>) 381[M+H]<sup>+</sup>

**Пример 156****N,N-Диметил-2-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метокси]этанамин****Стадия 1) 1-(3-Хлор-бензил)-3-нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегид**

Смесь 3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегида (0.17 г, 0.5 ммоль), 3-хлорбензилбромида (0.07 мл, 0.6 ммоль) и карбоната цезия (0.19 г,

0.6 ммоль) в ДМФ (5 мл) совместно перемешивали в круглодонной колбе при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли H<sub>2</sub>O, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), солевым раствором (1х),  
5  
высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали ВЭЖХ с нормальной фазой с применением в качестве элюента смеси 30% EtOAc/гексан с получением вышеназванного соединения в виде грязно-  
10  
белого твердого вещества (0.18 г, 0.4 ммоль).

**Стадия 2) [1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]-метанол**

15  
1-(3-Хлор-бензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегид (0.18g, 0.4 ммоль) растворяли в ТГФ и обрабатывали в атмосфере азота избытком боргидрида натрия (0.2 ммоль). Через 1 ч реакционную смесь разбавляли водой, и продукт экстрагировали метиленхлоридом с получением  
20  
после испарения растворителя вышеназванного соединения в виде бесцветного твердого вещества (0.18 г, 0.4 ммоль).

**Стадия 3) 1-(3-Хлорбензил)-5-(2-хлорэтоксиметил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол**

[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]-метанол (0.18 г, 0.4 ммоль) и диизопропилэтиламин (1 ммоль) в метиленхлориде  
30  
обрабатывали при –20 °С трифторметансульфоновым ангидридом (0.14 г, 0.5 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин добавляли избыток 2-хлорэтанола (2 ммоль) и смесь перемешивали в течение еще 2 часов при –20 °С и при комнатной температуре в течение 12 часов. Реакционную смесь  
35  
разбавляли водой, экстрагировали этилацетатом и, после испарения растворителя, хроматографировали на силикагеле с применением смеси 40% этилацетат/гексан в качестве элюента с получением требуемого материала  
40  
(0.08 г, 0.16 ммоль).

**Стадия 4) {2-[1-(3-Хлорбензил)-3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илметокси]этил}диметиламин**

45  
Смесь 1-(3-хлорбензил)-5-(2-хлорэтоксиметил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазола (0.08 г, 0.16 ммоль) и диметиламина (0.28 мл, 0.56 ммоль) в ДМСО

(1 мл) перемешивали в атмосфере азота при 100 °С в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Соединение очищали методом флэш-хроматографии с применением в качестве элюента смеси 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc с получением вышеуказанного соединения (0.08 г, 0.15 ммоль).

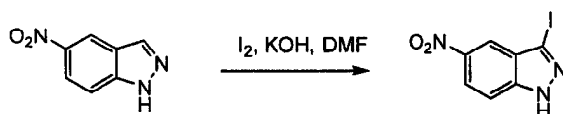
**Стадия 5) N,N-Диметил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]метокси} этанамин**

Смесь {2-[1-(3-хлор-бензил)-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илметокси]-этил}-диметиламина (0.08 г, 0.15 ммоль) в ДМСО (1 мл) и *трет*-БуОН (0.2 мл) перемешивали при комнатной температуре в круглодонной колбе в атмосфере кислорода. Добавляли по каплям раствор трет-бутоксидка калия (0.05 мл, 0.05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили насыщенным хлоридом аммония, экстрагировали EtOAc, высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. Неочищенное соединение переводили в соль HCl, как описано ранее, с получением вышеуказанного соединения, т.пл. > 200 °С; МС (ES<sup>+</sup>) 410[M+H]<sup>+</sup>.

**Пример 157**

**N1-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-ил]-этан-1,2-диамин дигидрохлорид**

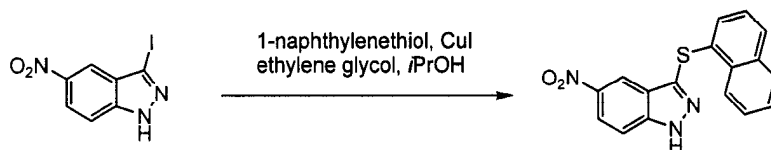
**Стадия 1**



**3-Йодо-5-нитро-1H-индазол йод** (26.46 г, 104.27 ммоль) и гранулы гидроксида калия (11.70 г, 208.54 ммоль) последовательно добавляли в раствор 5-нитроиндазол (8.50 г, 52.13 ммоль) в ДМФ (104 мл) при комнатной температуре и перемешивали в течение 4 дней. Затем реакционную смесь выливали в раствор NaHSO<sub>3</sub> (11.06 г в 200 мл воды). Коричневая окраска исчезала, и образовавшийся желтый осадок фильтровали и промывали водой и

высушивали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде желтого твердого вещества (14.74 г, 98% выход). МС ( $ES^+$ )  $m/e$  290 ( $MH^+$ )

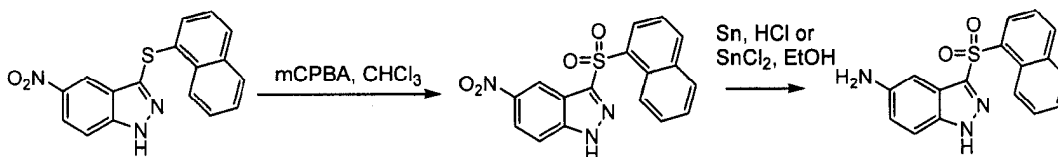
## Стадия 2



### 3-(Нафталин-1-илсульфанил)-5-нитро-1H-индазол

Смесь 3-йод-5-нитро-1H-индазола (10.00 г, 34.60 ммоль), 1-нафтилентиола (5.54 г, 34.60 ммоль), CuI (0.659 г, 3.46 ммоль), этиленгликоля (4.30 г, 69.20 ммоль) в изопропанол (49.40 мл) нагревали при 90 °C в атмосфере азота всю ночь, охлаждали, разбавляли 30% MeOH в  $CH_2Cl_2$  и пропускали через слой силикагеля. Раствор концентрировали в вакууме и очищали хроматографическим способом с использованием 1% MeOH в  $CH_2Cl_2$  с получением вышеназванного соединения (5.5 г, 49%). МС ( $ES^+$ )  $m/e$  322 ( $MH^+$ ).

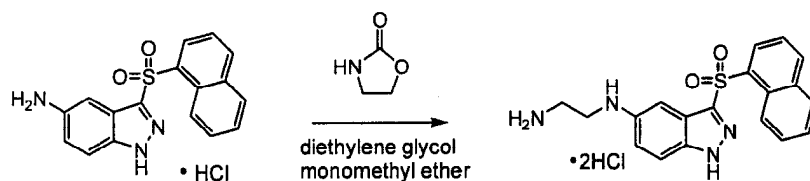
## Стадия 3



**3-(Нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-иламин** Смесь 3-(нафталин-1-илсульфанил)-5-нитро-1H-индазола (5.50 г, 17.11 ммоль) и 3-хлорпероксибензойной кислоты (17.91 г, 103.80 ммоль) в  $CHCl_3$  (115 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч, разбавляли EtOAc, промывали раствором  $Na_2SO_3$ , водой, соевым раствором, высушивали над  $Na_2SO_4$  и концентрировали в вакууме с получением неочищенного промежуточного соединения, которое применяли непосредственно на следующей стадии реакции без дальнейшей очистки. Смесь неочищенного сульфонового промежуточного соединения, гранулированное олово (15.79 г, 133.01 ммоль) в MeOH и конц. соляную кислоту нагревали при 60 °C, разбавляли  $CH_2Cl_2$  и нейтрализовали до щелочной реакции раствором NaOH

или  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ . Водную фазу экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . Объединенные органические слои высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с последующей хроматографической очисткой с получением вышеназванного соединения (2.50 г, 45% суммарный выход). МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  324 ( $\text{MH}^+$ )

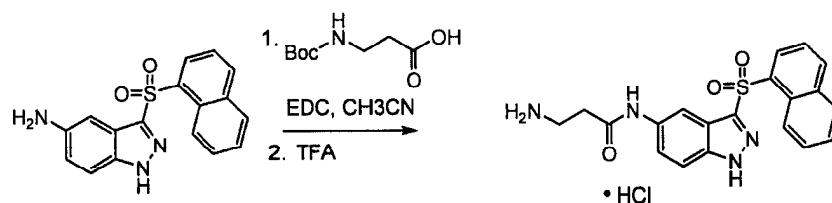
#### Стадия 4



#### **N1-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-ил]-этан-1,2-диамин дигидрохлорид**

Смесь 3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-иламин гидрохлорида (334 мг, 0.93 ммоль), 2-оксазолидона (81 мг, 0.93 ммоль) и монометилового эфира диэтиленгликоля (0.16 мл) нагревали при 170 °С всю ночь, разбавляли MeOH и очищали способом обратнoфазной ВЭЖХ с последующим переводом в соль HCl путем обработки раствором HCl, с получением вышеназванного соединения в виде твердого белого вещества (86 мг, 21% выход). МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  367 ( $\text{MH}^+$ )

#### Пример 158



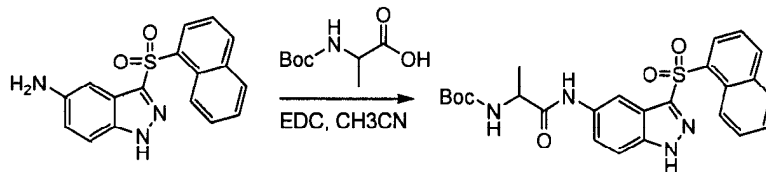
#### **3-Амино-N-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-ил]-пропионамид гидрохлорид**

Смесь 3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-иламина (500 мг, 1.55 ммоль), Н-трет-Вос- $\alpha$ -аланина (381 мг, 2.01 ммоль), 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодимид гидрохлорида (386 мг, 2.01 ммоль) в  $\text{CH}_3\text{CN}$  перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали до сухости. Образовавшийся остаток обрабатывали ТФЭ, концентрировали и очищали

способом обратнoфазной ВЭЖХ, с последующей обработкой раствором HCl, с получением вышеназванного соединения в виде твердого белого вещества (180 мг, 24% выход). МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 395 (MH<sup>+</sup>)

### Пример 159

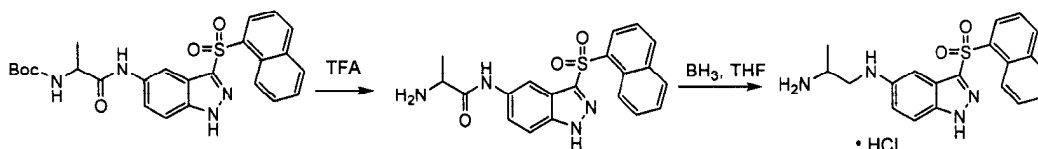
#### Стадия 1



#### Трет-бутиловый эфир {1-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илкарбамоил]-этил}-карбаминовой кислоты

Смесь 3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-иламина (500 мг, 1.55 ммоль), Н-трет-Вос-аланина (381 мг, 2.01 ммоль), 1-[3-(диметиламино)пропил]-3-этилкарбодимид гидрохлорида (386 мг, 2.01 ммоль) в CH<sub>3</sub>CN перемешивали при комнатной температуре всю ночь, концентрировали и очищали хроматографическим способом с помощью 3% MeOH в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением вышеназванного соединения (110 мг, 48%), описанного посредством ЯМР и масс-спектрального анализа.

#### Стадия 2

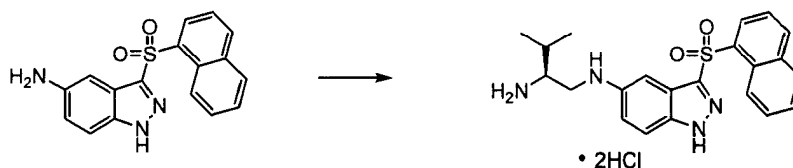


#### Н1-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-ил]-пропан-1,2-диамин гидрохлорид

Трет-бутиловый эфир {1-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-илкарбамоил]-этил}-карбаминовой кислоты (120 мг, 0.37 ммоль) обрабатывали ТФЭ при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали до сухости. Образовавшийся остаток нагревали с ВН<sub>3</sub> в ТГФ (1 М, 4.5 мл) при орошении всю ночь. К смеси медленно добавляли HCl (6 М, 1 мл). Образовавшийся раствор нагревали при 80 °С в течение 20 мин, концентрировали и очищали

способом ВЭЖХ с обращенной фазой, с последующей обработкой раствором HCl, с получением вышеназванного соединения (35 мг, 38%). МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 381 (MH<sup>+</sup>)

### Пример 160

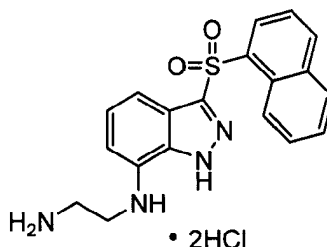


**(S)-3-Метил-N1-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-ил]-бутан-1,2-диамин дигидрохлорид**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 159, с использованием (S)-*трет*-Вос-валина в качестве исходного вещества, получали вышеназванное соединение, МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 409 (MH<sup>+</sup>)

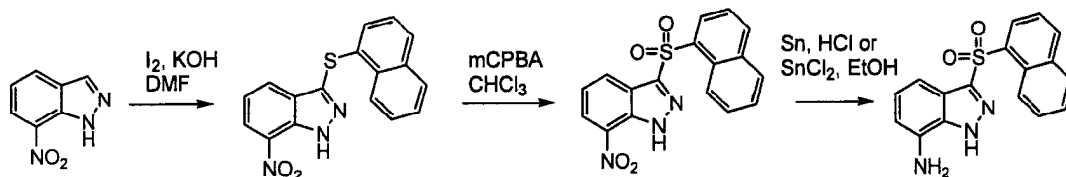
### Пример 161

**N1-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-7-ил]-этан-1,2-диамин дигидрохлорид**



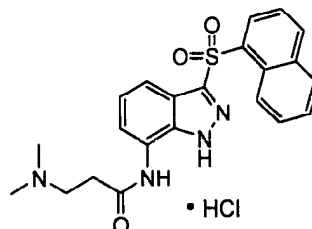
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 157 (стадия 4), с использованием продукта, полученного в примере 162 (стадия 1) в качестве исходного вещества, получали вышеназванное соединение, МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 367 (MH<sup>+</sup>)



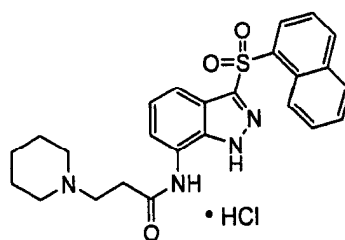
**Пример 162****3-Диметиламино-N-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-пропионамид гидрохлорид****Стадия 1****3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-7-иламин**

Вышеназванное

соединение получали согласно процедуре, описанной в примере 157 (стадии 1-3), с использованием 7-нитро-индазола в качестве исходного вещества.

**Стадия 2****3-Диметиламино-N-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-пропионамид дигидрохлорид**

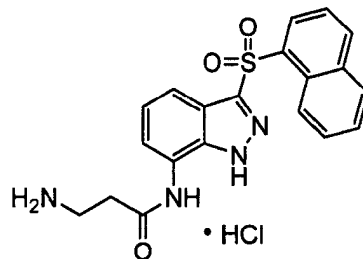
Вышеназванное соединение получали аналогичным способом, как описано в примере 158, с использованием подходящего исходного материала. MS (ES<sup>+</sup>) *m/e* 423 (MH<sup>+</sup>)

**Пример 163****N-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-3-пиперидин-1-ил-пропионамид гидрохлорид**

Вышеназванное соединение получали

аналогичным способом, как описано в примере 158, с использованием подходящего исходного материала. МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  463 ( $\text{MH}^+$ )

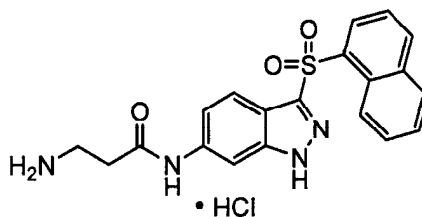
#### Пример 164



#### **3-Амино-N-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-пропионамид**

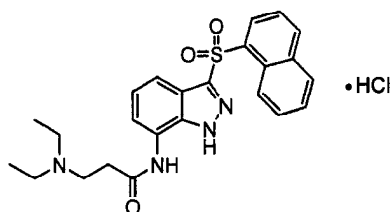
**гидрохлорид** Вышеназванное соединение получали аналогичным способом, как описано в примере 158, с использованием подходящего исходного материала. МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  395 ( $\text{MH}^+$ )

#### Пример 165



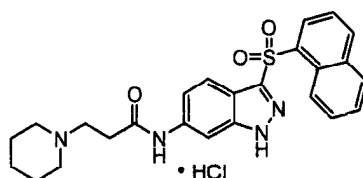
#### **3-Амино-N-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1Н-индазол-6-ил]-пропионамид гидрохлорид**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 158, с использованием 6-амино-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазола в качестве исходного вещества, получали вышеназванное соединение, МС ( $\text{ES}^+$ )  $m/e$  395 ( $\text{MH}^+$ )

**Пример 166**

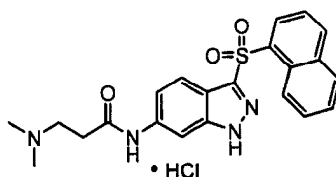
**3-Диэтиламино-N-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-7-ил]-пропионамид гидрохлорид**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 158, с использованием 7-амино-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазола и необходимой аминокислоты в качестве исходных веществ, получали вышеназванное соединение. МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 451 (MH<sup>+</sup>)

**Пример 167**

**N-[3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-6-ил]-3-пиперидин-1-ил-пропионамид гидрохлорид**

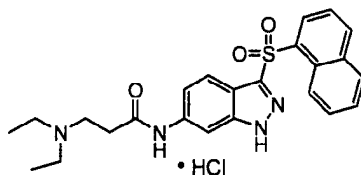
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 158, с использованием 6-амино-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазола и требуемой аминокислоты в качестве исходных веществ, получали вышеназванное соединение, МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 463 (MH<sup>+</sup>).

**Пример 168**

**3-Диметиламино-N-[3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-6-ил]-пропионамид гидрохлорид**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 158, с использованием 6-амино-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазола и необходимой аминокислоты в качестве исходных веществ, получали вышеназванное соединение, МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 423 (MH<sup>+</sup>).

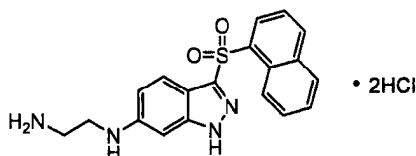
### **Пример 169**



### **3-Диэтиламино-N-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-6-ил]-пропионамид гидрохлорид**

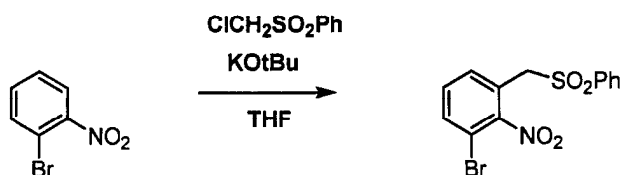
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 158, с использованием 6-амино-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазола и необходимой аминокислоты в качестве исходных веществ, получали вышеназванное соединение, МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 451 (MH<sup>+</sup>).

### **Пример 170**

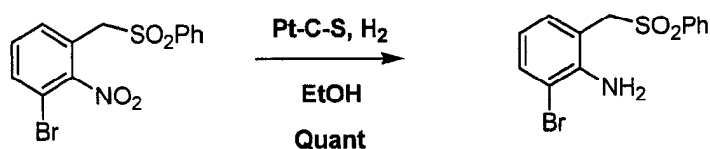


### **N1-[3-(Нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-6-ил]-этан-1,2-диамин дигидрохлорид**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 158, с использованием 6-амино-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазола в качестве исходного материала, получали вышеназванное соединение, МС (ES<sup>+</sup>) *m/e* 367 (MH<sup>+</sup>).

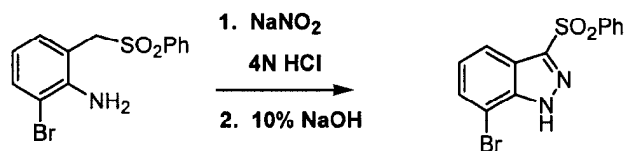
**Пример 171****N,N-Диметил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин  
гидрохлорид****Стадия 1****3-Бром-2-нитробензилфенилсульфон**

При перемешивании к раствору 1-бром-2-нитробензола (10.1 г, 50 ммоль) и хлорметилфенилсульфона (9.5 г, 50 ммоль) в сухом ТГФ (100 мл) при -65°C в атмосфере азота добавляют 1.0М KOtBu в ТГФ (110 мл, 110 ммоль). Темно-пурпурную реакцию оставляют нагреваться до 0 °C в течение 1.5 часов и затем обрабатывают ледяной уксусной кислотой (8 мл). Реакцию разбавляют водой (200 мл) и насыщенным водным NaHCO<sub>3</sub> (200 мл) и затем экстрагируют с помощью CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2 x 400 мл). Экстракты высушивают (MgSO<sub>4</sub>) и концентрируют в вакууме до образования светло-оранжевого твердого вещества. При растирании в порошок с этилацетатом и гексаном получали вышеназванное соединение в виде бледно-желтого твердого вещества (13 г, 73%). Т.пл.: 138 - 141 °C. МС (ES<sup>-</sup>): 354 (M-H)

**Стадия 2****6-Бром-2-[(фенилсульфонил)метил]анилин**

При каталитическом гидрировании 6-бром-2-нитробензилфенилсульфона (0.36 г, 1 ммоль) в присутствии платины на углероде, дисульфида и водорода (45 psi) в этиловом спирте (40 мл) в течение 1 часа получают реакционную смесь. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (0.32 г, 99%). Т.пл.: 174 - 177 °C. МС (ES<sup>+</sup>): 326 (M+H)

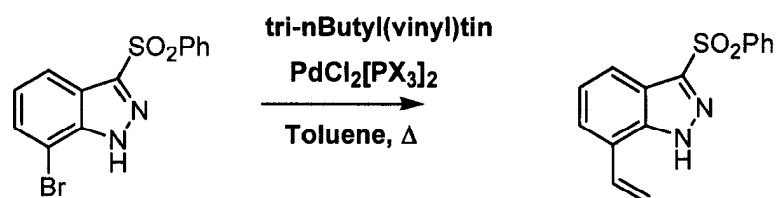
## Стадия 3



## 7-Бром-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол

Раствор NaNO<sub>2</sub> (0.91 г, 13.35 ммоль) в H<sub>2</sub>O (10 мл) добавляли к раствору 6-бром-2-[(фенилсульфонил)метил]анилина (2.9 г, 8.9 ммоль) в 70 мл 4 NHCl при приблизительно 5 °C. Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0 °C и нейтрализовали 10 % NaOH. Образовавшееся твердое вещество собирали посредством фильтрования, промывали водой и очищали методом флэш-хроматографии (25% этилацетат/нефтяной эфир) с получением вышеназванного соединения в виде твердого розового вещества (2.27 г, 91 %) Т.пл.: 173 -175 °C, МС (ES-) 335 (М-Н)

## Стадия 4

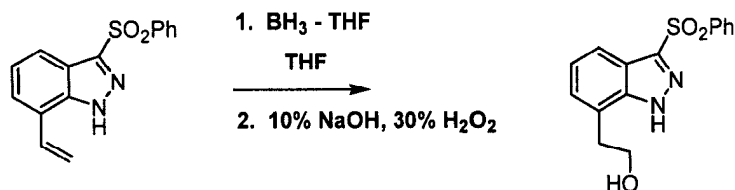


## 3-(Фенилсульфонил)-7-винил-1H-индазол

Смесь 7-бром-3-(фенилсульфонил)-1H-индазола (2.72 г, 8.07 ммоль) и дихлорбис(три-о-толилфосфин)-палладия (II) (0.94 г, 1.2 ммоль) растворяли в толуоле (220 мл) и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре в атмосфере азота. Добавляли трибутил(винил)олово (3.3 мг, 10.55 ммоль) и смесь нагревали с обратным холодильником в течение 15 мин или пока смесь не потемнела. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (150 мл), 1 М KF (25 мл) и перемешивали в течение 12 часов. Образовавшийся осадок соли олова удаляли посредством вакуум-фильтрации и органическую фазу промывали водой (100 мл), затем соевым раствором и высушивали над MgSO<sub>4</sub>, фильтровали и концентрировали в вакууме. После очистки методом флэш-хроматографии (40% этилацетат/нефтяной эфир) получали вышеназванное соединение в виде

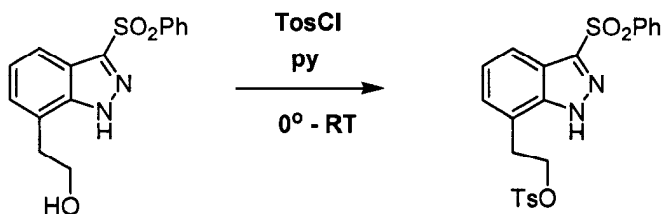
светло-желтого твердого вещества (2.02 г, 88%). Т.пл.: 129 – 130 °С. МС (ES+): 285 (M+H)

### Стадия 5



**2-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]этанол** К раствору 3-(фенилсульфонил)-7-винил-1Н-индазола (2.0 г, 7.04 ммоль) в ТГФ (40 мл) при 0 °С добавляли по каплям  $\text{BH}_3$ -ТГФ (15 мл of 1 М ТГФ раствор, 15 ммоль). Раствор перемешивали в течение 3 часов при 0 °С и медленно добавляли  $\text{H}_2\text{O}$  (20 мл). К этой смеси добавляли 10%  $\text{NaOH}$  (17 мл), 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (15 мл) и смесь энергично перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Смесь разделяли между этилацетатом и  $\text{H}_2\text{O}$  и водную фазу экстрагировали этилацетатом (2 x 50 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором, высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. При применении хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/дихлорметан) получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества (1.42 г, 66%). Т.пл.: 137 – 138 °С. МС (ES+): 303 (M+H)

### Стадия 6

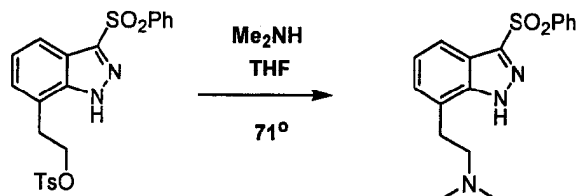


### 2-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]этил 4-метилбензолсульфонат

К раствору 2-[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]этанола (0.64 г, 2.12 ммоль) в безводном дихлорметане (30 мл) при 0 °С добавляли пиридин (0.43 мл) и толуолсульфонил хлорид (0.475 г, 2.5 ммоль). Раствор перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Смесь концентрировали в вакууме и помещали в этилацетат (30 мл). Органическую фазу промывали 2 М

HCl, (2 x 25 мл), соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. При применении хроматографии на силикагеле (50% этилацетат/нефтяной эфир) получали вышеназванное соединение в виде белой пены (0.9 г, 93%). Т.пл.: 61 – 64 °С. МС (ES-): 455 (М-Н)

#### Стадия 7



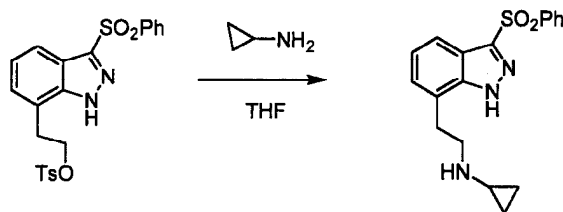
#### N,N-Диметил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин гидрохлорид

К раствору 2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил-4-метилбензолсульфоната (0.137 г, 0.3 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) добавляли избыток диметиламина (0.5 мл раствора 2 М ТГФ, 1 ммоль) и нагревали до 71 °С в течение 24 часов. Смесь разделяли между этилацетатом и H<sub>2</sub>O и водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали 2 М NaOH, (2 x 15 мл), соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Продукт пропускали через слой силикагеля, элюируя смесью (20% EtOH/2N аммиак/дихлорметан), с получением вышеназванного соединения в виде твердого белого вещества (0.049 г, 77%). Это твердое вещество растворяли в диэтиловом эфире и обрабатывали 1 N HCl в диэтиловом эфире (0.12 мл, 0.12 ммоль) с получением белого осадка, выделяемого с помощью вакуумной фильтрации. Т.пл.: 76 – 80 °С. МС (ES-): 328 (М-Н)



**Пример 172**

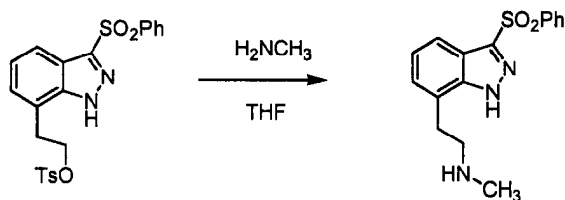
**N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}циклопропанамин  
гидрохлорид**



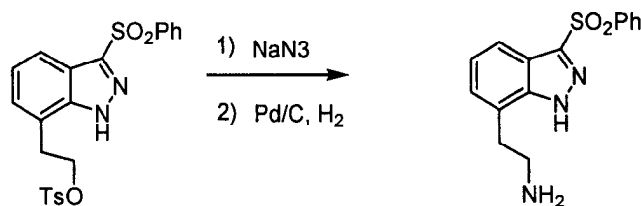
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 7, с использованием циклопропиламина, получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества, т.пл. 115 – 117 °С, МС: (М+Н) 342.

**Пример 173**

**N-Метил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин  
трифторацетат**



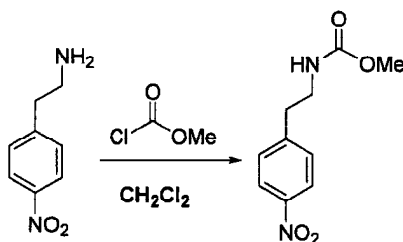
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 7, с использованием метиламина и замены трифторуксусной кислоты на HCl, получали вышеназванное соединение в виде прозрачного стекловидного материала, МС: (М+Н) 316.

**Пример 174****{2-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин гидрохлорид****Стадия 1) 7-(2-Азидоэтил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол**

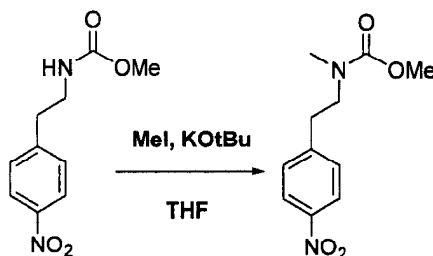
К раствору 2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил-4-метилбензол-сульфоната (0.14 г, 0.3 ммоль) в безводном ДМФ (2.5 мл) добавляли азид натрия (0.06 г, 0.9 ммоль) и нагревали до 100 °С в течение 6 часов. Смесь разделяли между этилацетатом и H<sub>2</sub>O, и водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл). Объединенные органические фазы промывали соевым раствором (1 x 15 мл), высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. При применении хроматографии на силикагеле (40% этилацетат/нефтяной эфир) получали азид в виде твердого белого вещества (0.08 г, 86%). Т.пл.: 105 – 107 °С. МС (ES<sup>-</sup>): 326 (М-Н)

**Стадия 2) {2-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-7-ил]этил}амин гидрохлорид**

7-(2-Азидоэтил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол (0.08 г, 0.20 ммоль) восстанавливали посредством каталитического гидрирования в присутствии палладия на углеороде и водорода (40 psi) в этаноле (30 мл) в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через слой целита и концентрировали в вакууме с получением твердого белого вещества (0.06 г, 99%). Это твердое вещество растворяли в диэтиловом эфире и обрабатывали 1 N HCl в диэтиловом эфире (0.21 мл, 0.21 ммоль) с получением желто-коричневого осадка, выделяемого с помощью фильтрования под вакуумом. Т.пл.: 157 - 160 °С. МС (ES<sup>-</sup>): 300 (М-Н)

**Пример 175*****N*-Метил-*N*-(2-[3-(фенилсульфонил)-1*H*-индазол-5-ил]этил)амин****Стадия 1****Метил [2-(4-нитрофенил)этил]карбамат**

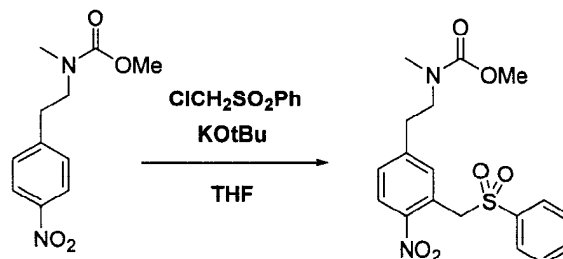
При перемешивании к раствору [2-(4-нитрофенил)этил]амина (6.06 г, 30 ммоль) в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75 мл), MeOH (5 мл) и ТЭА (9.5 мл) при 0 °С добавляли по каплям хлорметилформат (3.39 г, 36 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, концентрировали в вакууме и разделяли между этилацетатом и водой; водную фазу экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы промывали водой (50 мл) и соевым раствором (50 мл). Органическую фазу высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением твердого желтого вещества (6.6 г, 98%). Т.пл.: 38 °С. МС (ES<sup>-</sup>): 223 (М-Н).

**Стадия 2****Метилметил[2-(4-нитрофенил)этил]карбамат**

При перемешивании к раствору метил[2-(4-нитрофенил)этил]карбамата (224 мг, 1 ммоль) в ТГФ (2 мл) последовательно добавляли KO<sup>t</sup>Bu (201 мг, 1.8 ммоль) и MeI (256 мг, 1.8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 12 часов при комнатной температуре. Реакцию разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (2 x 15 мл). Органическую фазу промывали водой и соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>), фильтровали и концентрировали при пониженном

давлении. При применении хроматографии на силикагеле (40% этилацетат/нефтяной эфир) получали вышеназванное соединение в виде полутвердого вещества (160 мг, 67.2 %). МС (ES<sup>+</sup>): 239 (M+H)<sup>+</sup>.

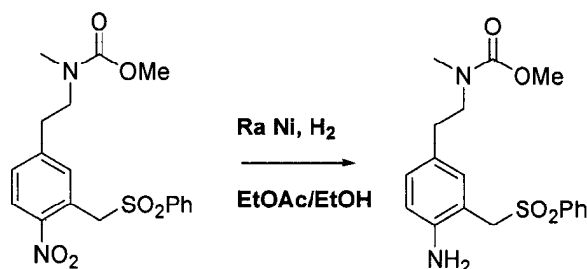
### Стадия 3



### Метилметил-(2-{4-нитро-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}этил)карбамат

С помощью по существу того же способа, который описан в примере 171, стадия 1, с использованием метилметил[2-(4-нитрофенил)этил]карбамата (2.47 г, 10.38 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества, (2.06 г, 51%). Т.пл.: 42 °С, МС (ES<sup>+</sup>): 393 (M+H)<sup>+</sup>.

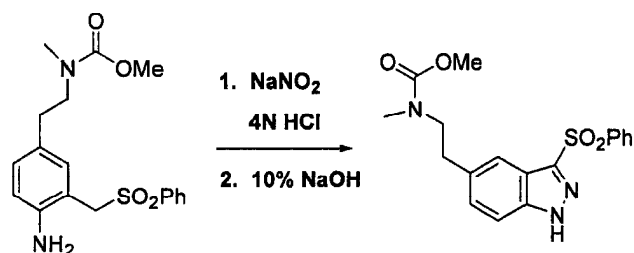
### Стадия 4



### Метил-(2-{4-амино-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}этил)метилкарбамат

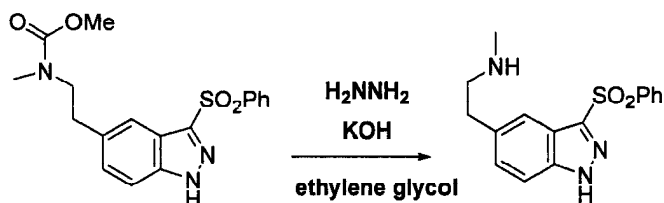
При каталитическом гидрировании метилметил-(2-{4-нитро-3-[(фенилсульфонил)метил]-фенил}этил)карбамата (1.8 г, 4.6 ммоль) в присутствии никеля Ренея и водорода (45 psi) в этилацетате/этаноле (60 мл) в течение 2 часов получают реакцию смесь. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (1.36 г, 82%). Т.пл.: 95 - 96 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 363 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 5

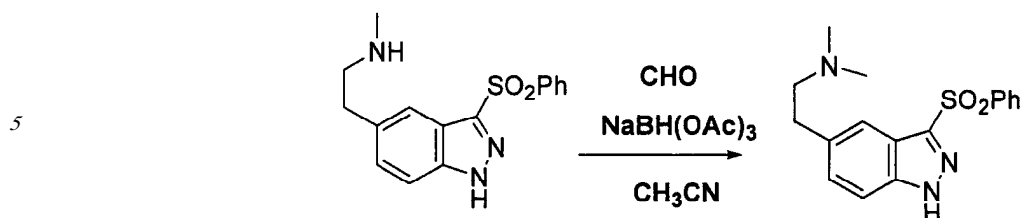
**Метилметил{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]этил}карбамат**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 3, с использованием метил-(2-{4-амино-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}этил)метилкарбамата (0.362 г, 1 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества, (0.29 г, 78%). Т.пл.: 145 - 147 °C, МС (ES<sup>+</sup>): 374 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадия 6

**N-Метил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]этил}амин**

К раствору метилметил{2-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]этил}карбамата (250 мг, 0.67 ммоль) в этиленгликоле (7 мл) добавляли H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> (110 мг, 3.35 ммоль), KOH (1.38 г, 10.05 ммоль) и нагревали до 110 °C всю ночь. Реакцию охлаждали до комнатной температуры, добавляли воду и смесь экстрагировали посредством CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические фазы промывали водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который растирают с CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества 210 мг (99%) Т.пл.: 186-188 °C, МС (ES<sup>+</sup>): 316 (M+H)<sup>+</sup>

**Пример 176*****N,N*-Диметил-*N*-{2-[3-(фенилсульфонил)-1*H*-индазол-5-ил]этил}амин**

10 **гидрохлорид** К раствору *N*-метил-*N*-{2-[3-(фенилсульфонил)-1*H*-индазол-5-ил]этил}амина (38 мг, 0.12 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли NaBH(OAc)<sub>3</sub> (100 мг, 0.48 ммоль), формальдегид (0.027 мл, 0.36 ммоль) и

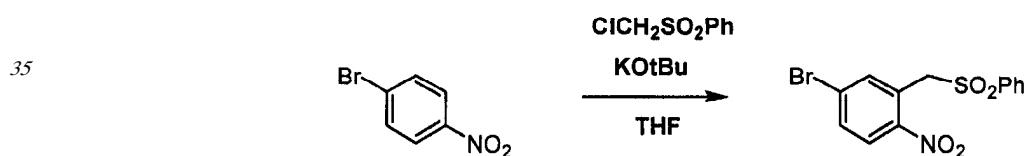
15 перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь наливали в ледяную воду и удаляли MeCN при пониженном давлении. Образовавшуюся суспензию экстрагировали CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органические экстракты промывали водой, соевым раствором, высушивали (MgSO<sub>4</sub>) и

20 концентрировали с получением остатка, который растворяли в MeOH и обрабатывали небольшим избыточным количеством HCl (1N / Et<sub>2</sub>O) с получением требуемого продукта в виде моносоли HCl (43 мг, 98%) в виде

25 твердого белого вещества. Т.пл.: 108-110 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 330 (M+H)<sup>+</sup>

**Пример 177**

30 ***N,N*-Диметил-*N*-{3-[3-(фенилсульфонил)-1*H*-индазол-5-ил]пропил}амин трифторацетат**

**Стадия 1****5-Бром-2-нитробензилфенилсульфон**

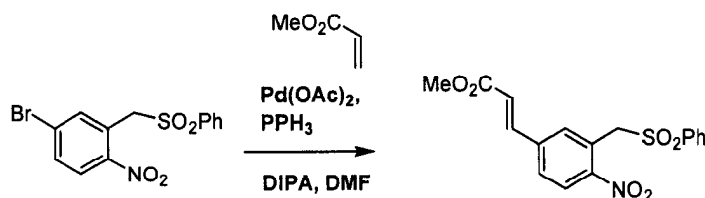
40 При перемешивании к раствору 1-бром-4-нитробензола (5.05 г, 25 ммоль) и хлорметилфенилсульфона (4.76 г, 25 ммоль) в сухом ТГФ (50 мл) при -65 °С в атмосфере азота добавляют 1.0М KO<sup>t</sup>Bu в ТГФ (55 мл, 55 ммоль). Темно-пурпурную реакцию оставляют нагреваться до 0 °С в течение 1.5 ч и затем

45 обрабатывают ледяной уксусной кислотой (4 мл). Реакцию разбавляют водой

50

(100 мл) и насыщенным водным  $\text{NaHCO}_3$  (100 мл) и затем экстрагируют  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 x 200 мл). Экстракты высушивают ( $\text{MgSO}_4$ ) и концентрируют в вакууме с получением светло-оранжевого твердого вещества. Растирание в порошок с этилацетатом и гексаном приводит к образованию вышеназванного соединения в виде бледно-желтого твердого вещества (6.45 г, 72%). Т.пл.: 143 - 144 °C. МС (ES-): 354 (M-H)<sup>+</sup>

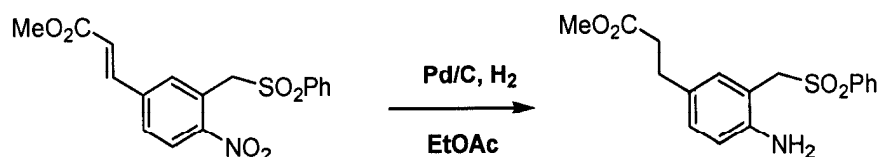
## Стадия 2



### Метил (2E)-3-{4-нитро-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}акрилат

Раствор 5-бром-2-нитробензилфенилсульфона (0.356 г, 1 ммоль) и метилакрилата (0.172 г, 2 ммоль) в сухом ДМФ (3 мл) нагревали при 100°C в атмосфере азота в присутствии диизопропиламина (0.21 мл, 1.75 ммоль),  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  (5 мг, 0.02 ммоль) и  $\text{PPh}_3$  (10 мг, 0.04 ммоль) в течение 3 дней. После охлаждения до комнатной температуры, добавляли воду, и раствор экстрагировали этилацетатом (3 x 15 мл). Органические фазы промывали водой, затем соевым раствором и высушивали ( $\text{MgSO}_4$ ). После испарения растворителя при пониженном давлении получали остаток, который очищали способом колоночной хроматографии (40% этилацетат/гексан) с получением вышеназванного соединения в виде желтого твердого вещества (0.30 г, 83%). Т.пл.: 165 - 166 °C. МС (ES-): 360 (M-H)<sup>+</sup>

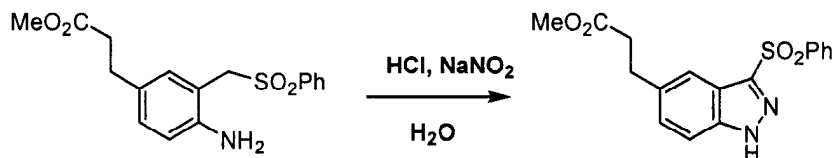
## Стадия 3



**Метил 3-{4-амино-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}пропаноат** Указанное соединение получали посредством каталитического гидрирования метил-(2E)-3-{4-нитро-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}акрилата (3.33 г, 9.22 ммоль) в присутствии палладия на углеороде и водорода (45 psi) в этилацетате (100 мл) в

течение 4 часов. Реакционную смесь фильтруют через слой целита и концентрируют в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде твердого белого вещества (3.07 г, 99%). Т.пл.: 59 - 60 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 334 (M+H)<sup>+</sup>

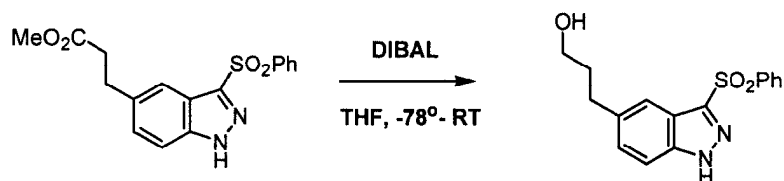
#### Стадия 4



#### Метил-3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропанат

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 3, с использованием метил-3-{4-амино-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}пропаната (2.8 г, 8.4 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде красного твердого вещества (2.2 г, 73%). Т.пл.: 115 - 117 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 345 (M+H)<sup>+</sup>

#### Стадия 5

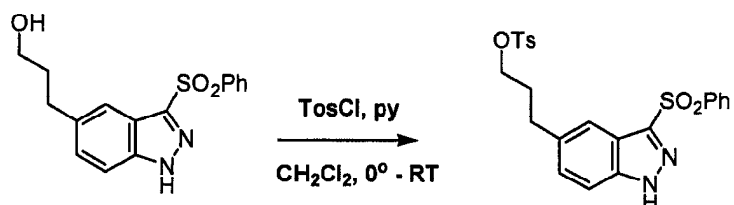


#### 3-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-ол

Раствор метил-3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропаноата (2.0 г, 5.8 ммоль) в безводном ТГФ (120 мл) в атмосфере N<sub>2</sub> охлаждали до -78 °С, обрабатывали диизобутилалюмогидридом лития (1.0 М в ТГФ; 23 мл), оставляли нагреваться до комнатной температуры, перемешивали в течение 12 часов, охлаждали до 0 °С, медленно гасили насыщенным раствором Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12 мл) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали этилацетатом. Объединенные фильтраты высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали при пониженном давлении. При очистке образовавшегося остатка методом флэш-хроматографии (60% этилацетат/гексан) получали вышеназванное соединение в виде грязно-белого твердого вещества (1.56 г, 83%), Т.пл.: 92 - 96 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 317 (M+H)<sup>+</sup>



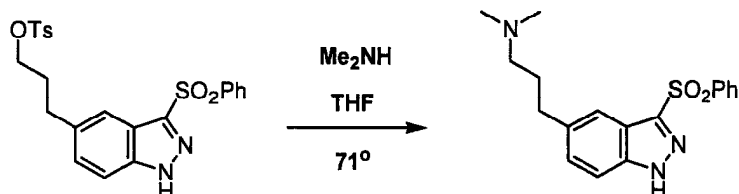
## Стадия 6



## 3-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил 4-метилбензолсульфонат

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 6, с использованием 3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-ола (1.52 г, 4.8 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде белой пены (1.28 г, 57%). Т.пл.:  $58 - 60^\circ\text{C}$ . МС (ES<sup>+</sup>): 471 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадия 7

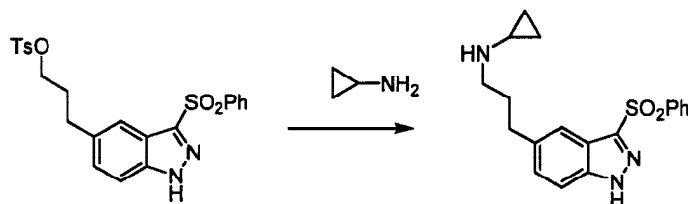


## N,N-Диметил-N-{3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин трифторацетат

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 7, с использованием 3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил-4-метилбензолсульфоната (125 мг, 0.26 ммоль), получали вышеназванный продукт в виде грязно-белого твердого вещества (83 мг, 93%). Т.пл.:  $75 - 80^\circ\text{C}$ . МС (ES<sup>+</sup>): 344 (M+H)<sup>+</sup>

Пример 178

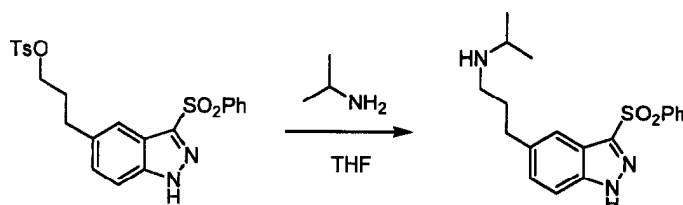
## N-{3-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}циклопропанаминтрифторацетат



С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 177, стадия 7, с использованием циклопропиламина и замены трифторуксусной кислоты на HCl, получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества, т.пл. 68 - 169 °C, MS (M+H)<sup>+</sup> 356

### **Пример 179**

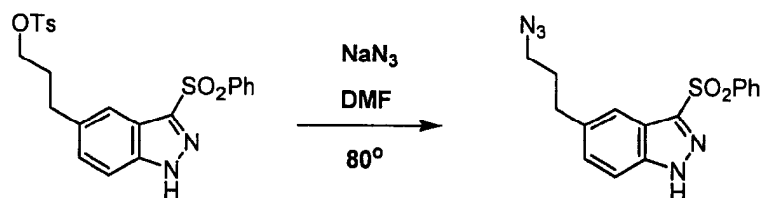
**N-Изопропил-N-{3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин трифторацетат**



С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 177, стадия 7, с использованием изопропиламина и замены трифторуксусной кислоты на HCl, получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества, т.пл. 169 – 171 °C, MS, (M+H)<sup>+</sup> 358

### **Пример 180**

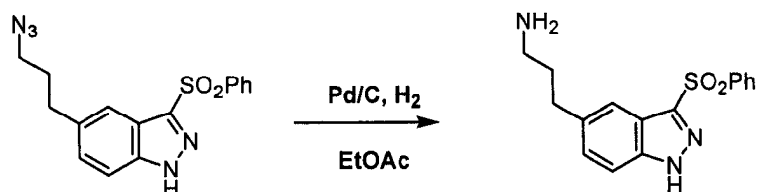
**{3-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин трифторацетат**  
**Стадия 1**



### **5-(3-Азидопропил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 174, стадия 1, с использованием 3-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил-4-метилбензолсульфоната (350 мг, 0.75 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества (220 мг, 86%). Т.пл.: 133 - 135 °C. MS (ES<sup>-</sup>): 340 (M-H)<sup>+</sup>

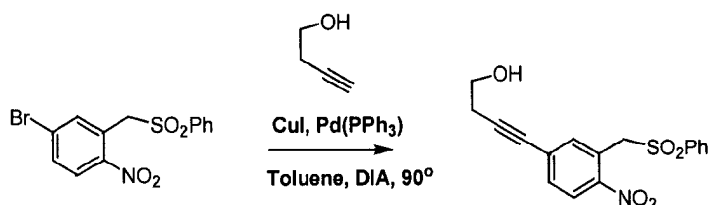
## Стадия 2

**{3-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}аминтрифторацетат**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 174, стадия 2, с использованием 5-(3-азидопропил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазола (200 мг, 0.59 ммоль), получали вышеназванный продукт в виде грязно-белого твердого вещества (120 мг, 67%). Т.пл.: 92 - 94 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 316 (M+H)<sup>+</sup>

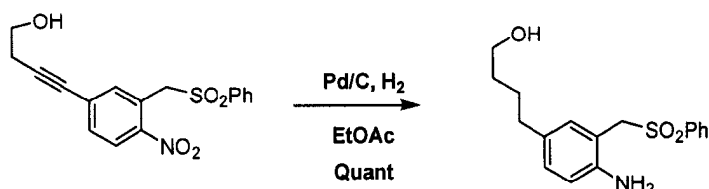
**Пример 181****{4-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутил}амин гидрохлорид**

## Стадия 1



**4-{4-Нитро-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}бут-3-ин-1-ол** Раствор 5-бром-2-нитробензилфенилсульфона (2.5 г, 7.02 ммоль), диизопропиламина (4.92 мл, 35.1 ммоль) и гомо-пропаргилового спирта (0.59 мл, 7.72 ммоль) в дегазированном толуоле (30 мл) обрабатывали одновременно CuI (66.8 мг, 0.35 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)-палладием(0) (742 мг, 0.35 ммоль), нагревали до 90 °С, перемешивали в течение 15 минут в атмосфере азота, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (10 мл) и фильтровали через слой целита. Фильтрат промывали водой (25 мл), затем соевым раствором и высушивали над MgSO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме. При очистке образовавшегося остатка методом флэш-хроматографии (40% этилацетат/нефтяной эфир) получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества (2.15 г, 89%). Т.пл.: 129 °С. МС (ES<sup>-</sup>): 344 (M-H)<sup>+</sup>

## Стадия 2



## 4-{4-Амино-3-[(фенилсульфонил)метил]фенил}бутан-1-ол

При

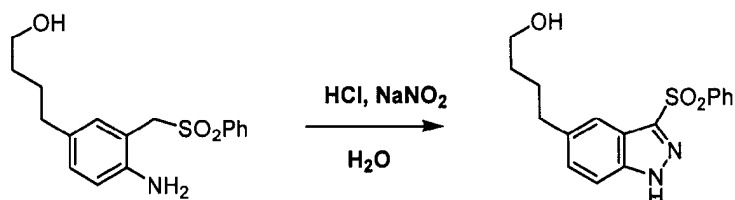
каталитическом

гидрировании

4-{4-нитро-3-

[(фенилсульфонил)метил]фенил}бут-3-ин-1-ола (1.0 г, 2.85 ммоль) в присутствии палладия на углеороде и водорода (45 psi) в этилацетате (30 мл) в течение 24 часов получали реакционную смесь. Реакционную смесь фильтровали через слой целлита, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде желтого твердого вещества (0.907 г, 99%). Т.пл.: 70 – 72.5 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 320 (M+H)<sup>+</sup>

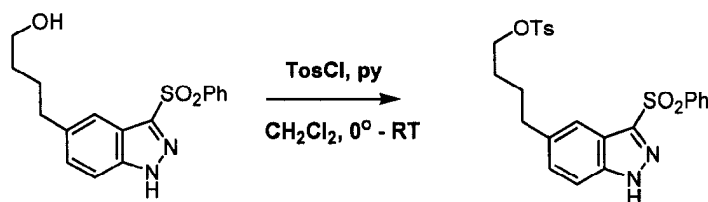
## Стадия 3



## 4-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутан-1-ол

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 3, с использованием 4-{4-амино-3-[(фенилсульфонил)-метил]фенил}бутан-1-ола (0.725 г, 2.27 ммоль), вышеназванный продукт получали в виде красного твердого вещества или светло-розового твердого вещества (0.605 г, 81%). Т.пл.: 215 - 216 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 331 (M+H)<sup>+</sup>.

## Стадия 4

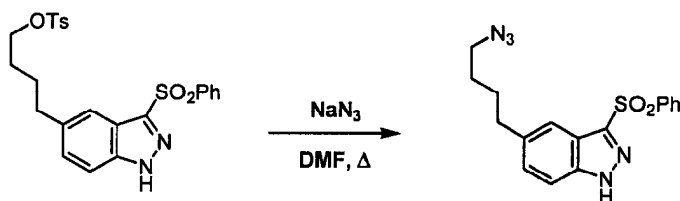


## 4-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутил 4-метилбензолсульфонат

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 6, с использованием 4-[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутан-1-

ола (0.5 г, 1.53 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде светло-оранжевого твердого вещества (0.703 г, 95%). Т.пл.: 157 – 159 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 485 (M+H)<sup>+</sup>

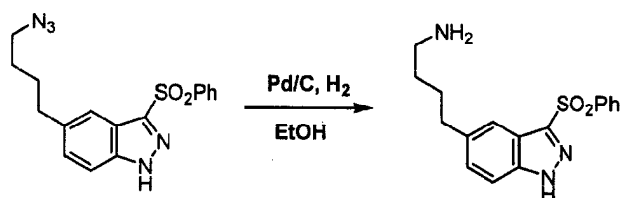
#### Стадия 5



#### 5-(4-Азидобутил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 174, стадия 1, с использованием 4-[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутил-4-метилбензолсульфоната (133 мг, 0.27 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде прозрачного стекла (94 мг, 96%). МС (ES<sup>+</sup>): 356 (M+H)<sup>+</sup>

#### Стадия 6



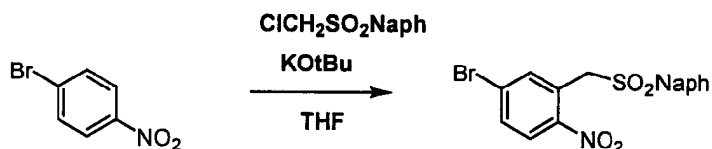
#### {4-[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутил}амин

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 174, стадия 2, с использованием 5-(4-азидобутил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазола (94 мг, 0.264 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества (65 мг, 86%). Т.пл.: 120 - 125 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 330 (M+H)<sup>+</sup>

### Пример 182

#### N,N-Диметил-N-{3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин гидрохлорид

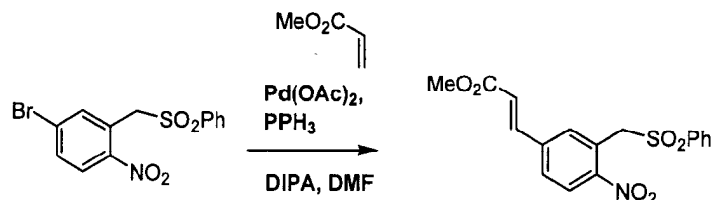
#### Стадия 1



#### 5-Бром-2-нитробензилнафтилсульфон

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 177, стадия 1, с использованием 1-бром-4-нитробензола (5.05 г, 25 ммоль) и хлорметилнафтилсульфона (7.1 г, 30 ммоль), получали вышеназванный продукт в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества (8.6 г, 85%). Т.пл.: 165 - 168°C. МС (ES-): 404 (M-H)<sup>+</sup>

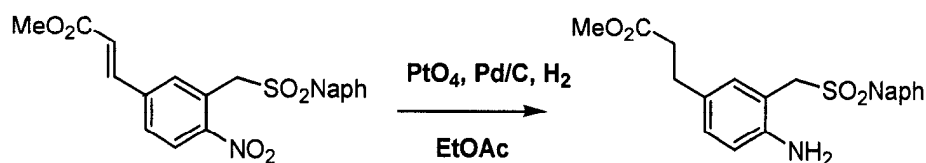
## Стадия 2



### Метил-(2E)-3-{4-нитро-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 177, стадия 2, с использованием 5-бром-2-нитробензилнафтилсульфона (0.540 г, 1.33 ммоль), получали вышеназванный продукт в виде светлого желтовато-коричневого твердого вещества (0.438 г, 80%). Т.пл.: 178 °C. МС (ES-): 410 (M-H)<sup>+</sup>

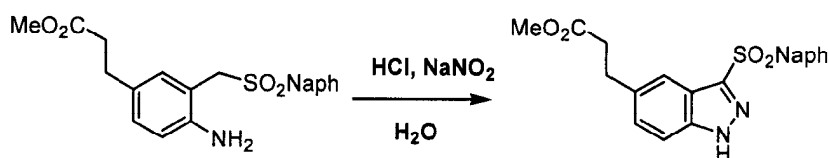
## Стадия 3



### Метил-3-{4-амино-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}пропаноат

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 177, стадия 3, с использованием метил (2E)-3-{4-нитро-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}акрилата (2.5 г, 6.0 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде коричневой смолы (2.1 г, 90%). МС (ES+): 384 (M+H)<sup>+</sup>

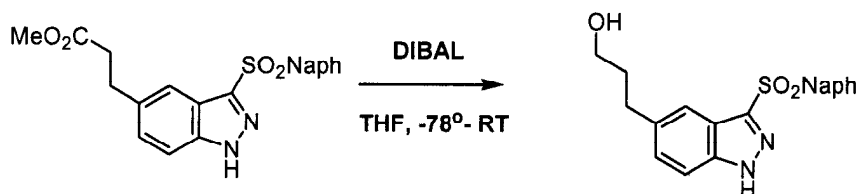
## Стадия 4



### Метил 3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропаноат

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 3, с использованием метил-3-{4-амино-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}пропаната (1.2 г, 3.11 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде светло-коричневого твердого вещества (1.02 г, 83%). Т.пл.: 60 - 65 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 395 (M+H)<sup>+</sup>

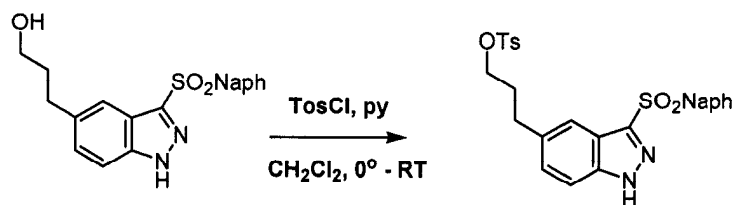
#### Стадия 5



#### 3-[3-(Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-ол

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 177, стадия 5, с использованием метил-3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропаноата (1.0 г, 2.5 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества (0.83 г, 89%). Т.пл.: 170 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 367 (M+H)<sup>+</sup>

#### Стадия 6

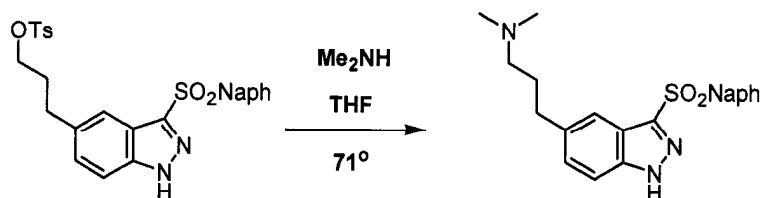


#### 3-[3-(Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил метилбензолсульфонат

4-

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 6, с использованием 3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропан-1-ола (0.763 г, 2.08 ммоль), получали вышеназванный продукт в виде белой пены (0.8 г, 74%). Т.пл.: 66 - 68 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 521 (M+H)<sup>+</sup>

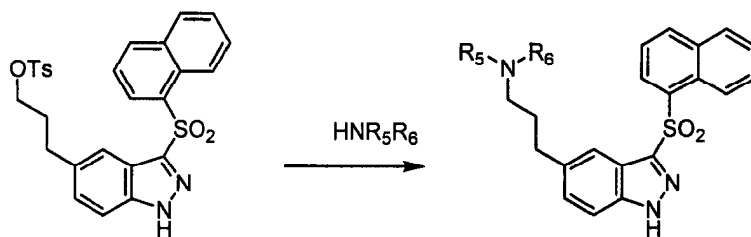
#### Стадия 7



**N,N-Диметил-N-{3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин гидрохлорид**

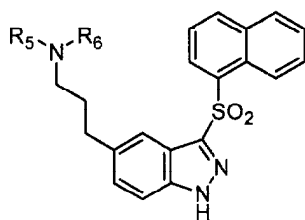
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 7, с использованием 3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил-4-метилбензолсульфоната (100 мг, 0.19 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде грязно-белого твердого вещества (73 мг, 99%). Т.пл.: 247 – 248 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 394 (M+H)<sup>+</sup>

**Примеры 183-187**



С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 7, с использованием 3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил-4-метилбензолсульфоната и требуемого амина, соединения, показанные в таблице X, были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа.

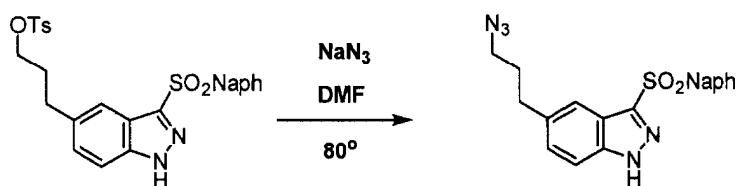


**ТАБЛИЦА X**

Пр. No.	R5	R6	Т. пл. °C	[M+H] <sup>+</sup>
183	CH <sub>3</sub>	H	155-160	380
184	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	228-232	393
185	изопропил	H	160-163	408
186	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	205-207	408
187	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		135-138	420

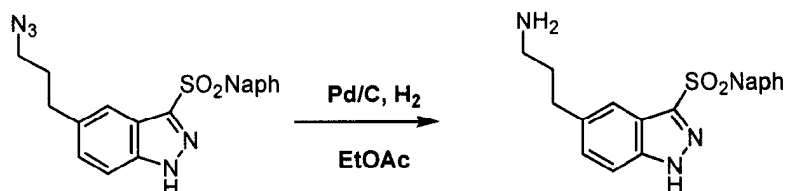
**Пример 188**

**{3-[3-(Нафтилилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин**

**Стадия 1****5-(3-Азидопропил)-3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 174, стадия 1, с использованием 3-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил-4-метилбензолсульфоната (135 мг, 0.26 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде прозрачного стекла (97 мг, 96%). МС (ES<sup>-</sup>): 390 (M-H)<sup>+</sup>

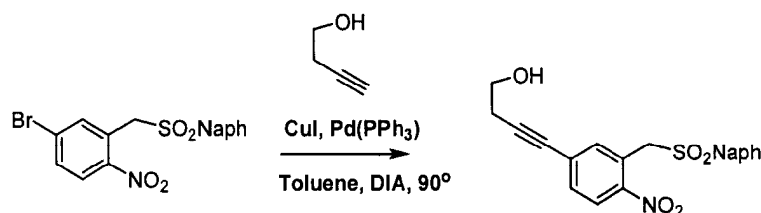
## Стадия 2

**{3-[3-(Нафтилилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]пропил}амин**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 174, стадия 2, с использованием 5-(3-азидопропил)-3-(нафтилсульфонил)-1H-индазола (96 мг, 0.25 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде грязно-белого твердого вещества (90 мг, 99%). Т.пл.: 92 - 94 °C. МС (ES<sup>+</sup>): 366 (M+H)<sup>+</sup>

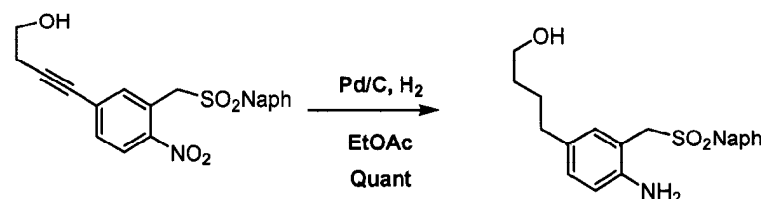
**Пример 189****{4-[3-(Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутил}амин гидрохлорид**

## Стадия 1

**4-{4-Нитро-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}бут-3-ин-1-ол**

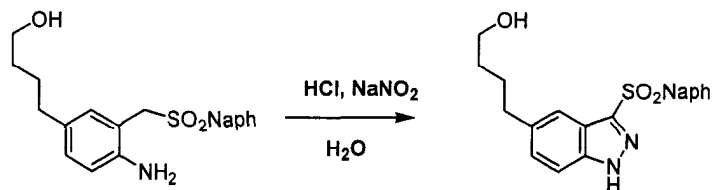
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 181, стадия 1, с использованием 5-бром-2-нитробензилнафтилсульфона (5000 мг, 12.3 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде грязно-желтого твердого вещества (4381 мг, 90%). Т.пл.: 155 °C. МС (ES<sup>-</sup>): 394 (M-H)<sup>+</sup>

## Стадия 2

**4-{4-Амино-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}бутан-1-ол**

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 181, стадия 2, с использованием 4-{4-нитро-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}бут-3-ин-1-ола (1750 мг, 4.4 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде желтого твердого вещества (1616 мг, 99%). Т.пл.: 80 - 85 °C. МС (ES<sup>+</sup>): 370 (M+H)<sup>+</sup>

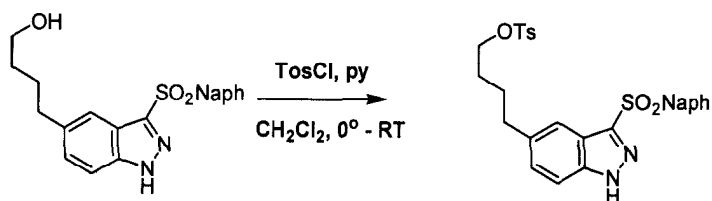
### Стадия 3



### 4-[3-(Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутан-1-ол

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 3, с использованием 4-{4-амино-3-[(нафтилсульфонил)метил]фенил}бутан-1-ола (1.6 г, 4.3 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде светло-розового твердого вещества (1.64 г, 99%). Т.пл.: 138 - 139 °C. МС (ES<sup>-</sup>): 379 (M-H)<sup>+</sup>

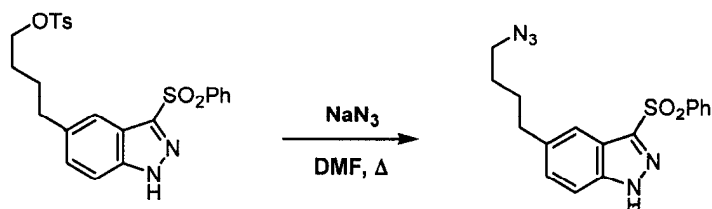
### Стадия 4



### 4-[3-(Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутил 4-метилбензолсульфонат

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 6, с использованием 4-[3-(нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]бутан-1-ола (1.6 г, 4.2 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде белой пены (2.02 г, 90%). Т.пл.: 63 - 66 °C. МС (ES<sup>+</sup>): 535 (M+H)<sup>+</sup>

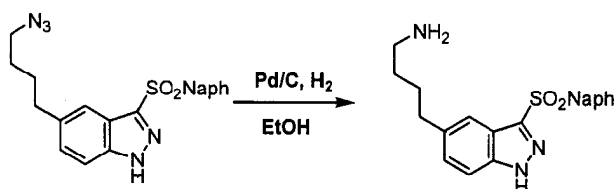
## Стадия 5



## 5-(4-Азидобутил)-3-(нафтилсульфонил)-1Н-индазол

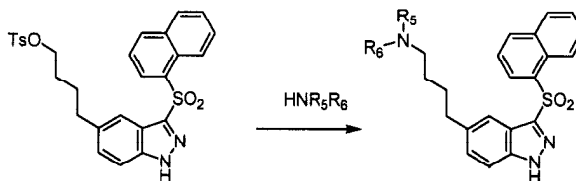
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 174, стадия 1, с использованием 4-[3-(нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутил-4-метилбензолсульфоната (150 мг, 0.28 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде прозрачного стекла (104 мг, 92%). МС (ES<sup>+</sup>): 406 (M+H)<sup>+</sup>

## Стадия 6



## {4-[3-(Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутил}амин гидрохлорид

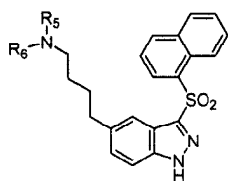
С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 17, стадия 2, с использованием 5-(4-азидобутил)-3-(нафтилсульфонил)-1Н-индазола (104 мг, 0.25 ммоль), получали вышеназванное соединение в виде твердого белого вещества (91 мг, 94%). Т.пл.: 150 - 152 °С. МС (ES<sup>+</sup>): 380 (M+H)<sup>+</sup>

Примеры 190-194

С помощью по существу той же процедуры, которая описана в примере 171, стадия 7, с использованием 3-[3-(нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-

ил]бутил-4-метилбензолсульфоната и требуемого амина, соединения, показанные в таблице XI, были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа.

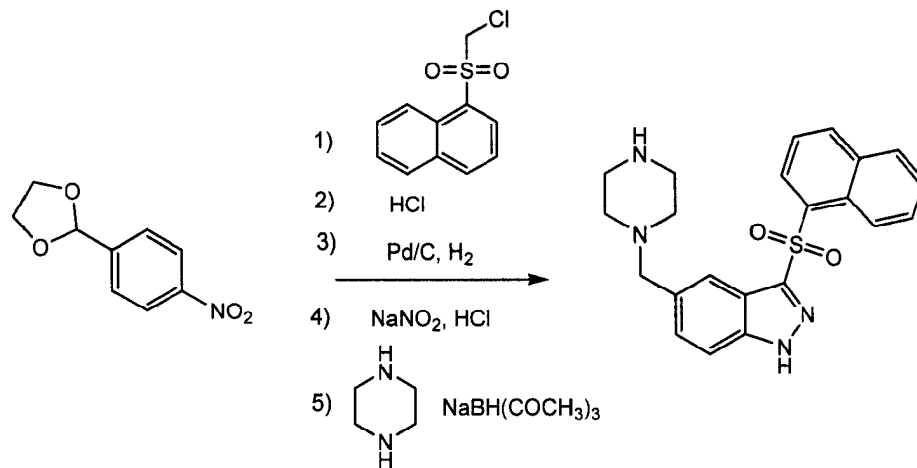
**ТАБЛИЦА XI**



Пр. No.	R5	R6	Т.пл. °C	[M+H] <sup>+</sup>
190	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	232-233	408
191	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	140-145	408
192	изопропи л	H	145-150	422
193	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	195-198	422
194	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		238-240	434

**Пример 195**

**3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(пиперазин-1-илметил)-1H-индазол**



**Стадия 1:**

**2-[3-(Нафтален-1-сульфонилметил)-4-нитро-фенил]-[1,3] диоксалан**

Смесь 2-(4-нитро-фенил)-[1, 3] диоксалана (1.85 г, 9.5 ммоль) и 1-хлорметансульфонилнафтадена (2.74 г, 11.4 ммоль) перемешивали в ТГФ (50 мл) при  $-78^{\circ}\text{C}$  в круглодонной колбе в атмосфере азота. Добавляли по каплям раствор 1М трет-бутоксидка калия (19 мл, 19 ммоль) в течение получасового периода. Температуре позволяли подняться до  $-40^{\circ}\text{C}$ , и реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 5 часов. Реакционную смесь наливали в холодную 2N HCl, экстрагировали EtOAc, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Соединение очищали ВЭЖХ с нормальной фазой на кварцевой колонке, с применением в качестве элюента смеси 40% EtOAc/гексан, с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (3.03 г, 7.6 ммоль).

#### Стадия 2:

##### 3-(Нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитро-бензальдегид

Смесь 2-[3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитро-фенил]-[1,3] диоксалана (3.03 г, 7.6 ммоль) и 2N HCl (4 мл, 8 ммоль) в ТГФ (30 мл) перемешивали при  $40^{\circ}\text{C}$  в течение 4 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой, экстрагировали  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения (2.56 г, 7.22 ммоль).

#### Стадия 3:

##### 4-Амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-бензальдегид

Смесь 3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-4-нитро-бензальдегида (2.5 г, 7.22 ммоль) и 10% Pd/C в ТГФ (10 мл) и метанола (20 мл) гидрировали в баллоне гидрогенизатора (250 мл) при 52 фунт/дюйм<sup>2</sup> всю ночь. Смесь фильтровали через слой целита, и фильтрат концентрировали в вакууме с получением вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (2.4 г, 6.85 ммоль).

#### Стадия 4:

##### 3-(Нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегид

Смесь 4-амино-3-(нафтаден-1-сульфонилметил)-бензальдегида (2.4 г, 6.85 ммоль) в ТГФ (10 мл) и 4M HCl (20 мл) перемешивали в круглодонной

колбе при 3 °С. Добавляли раствор нитрата натрия (0.49 г, 7.19 ммоль) в H<sub>2</sub>O (2 мл). Реакционную смесь налили в холодный раствор насыщенного бикарбоната натрия (100 мл) и экстрагировали EtOAc. Соединение

высушивали над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> и концентрировали в вакууме с получением

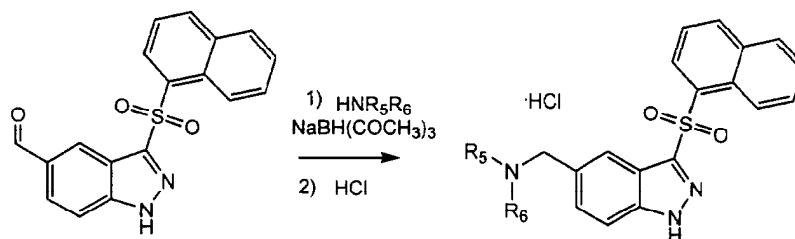
вышеназванного соединения в виде грязно-белого твердого вещества (1.84 г, 5.5 ммоль).

#### Стадия 5:

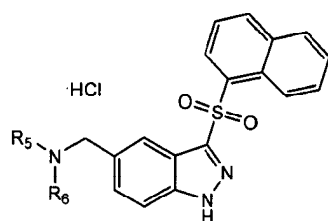
#### 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(пиперазин-1-илметил)-1H-индазол

Смесь 3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегида (0.17 г, 0.5 ммоль), пиперазина (0.2 мл, 2.0 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (0.15 г, 0.7 ммоль) в дихлорэтано (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. После завершения, растворитель удаляли в вакууме, неочищенный материал диспергировали в воде и доводили pH до 3.4. Твердый материал отфильтровывали и промывали холодной водой с получением после высушивания требуемого материала в виде свободного основания. Последнее переводили в хлористоводородную соль посредством растворения в метаноле, с последующей обработкой избытком 2N HCl и удалением летучих веществ в вакууме, с получением вышеназванного соединения в виде хлористоводородной соли, т.пл. > 200 °С; MC (ES) *m/z* 406.

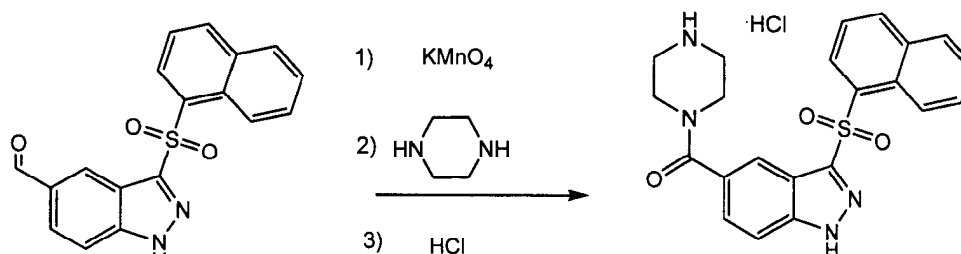
#### Примеры 196-201



При применении по существу той же самой процедуры восстановительного аминирования, описанной в примере 195, стадия 5, и применении требуемого амина и обработки свободного основания посредством HCl, соединения, показанные в таблице XII, были получены и идентифицированы способами ВЭЖХ и масс-спектрального анализа.

**ТАБЛИЦА XII**

Пр. No.	NR5R6	Т.пл. °C	МС m/z
196	4-метилпиперазин-1-ил	>200	419.1
197	3-метилпиперазин-1-ил	>200	421.1
198	3,5-диметилпиперазин-1-ил	>200	433.1
199	(3S)-3-метилпиперазин-1-ил	178-181	419.2
200	(3R)-3-метилпиперазин-1-ил	179-181	419.2
201	(3R)-3-аминопирролидин-1-ил	>200	405.1

**Пример 202****3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(пиперазин-1-илкарбонил)-1H-индазол****Стадия 1: 3-(Нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновая кислота**

Смесь 3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегида (0.15 г, 0.44 ммоль) и  $\text{KMnO}_4$  (0.03 г, 0.29 ммоль) перемешивали в  $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$  (4:1) в течение 1 часа. Реакционную смесь подкисляли 2N  $\text{HCl}$ , перемешивали с насыщенным бисульфитом натрия в течение 10 минут, затем экстрагировали

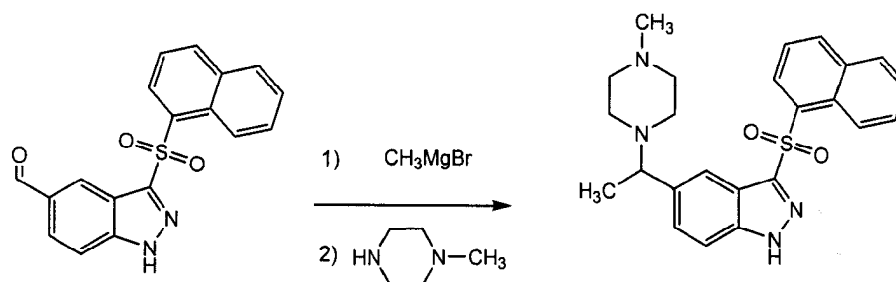


EtOAc, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением вышеуказанного соединения (0.13 г, 3.9 ммоль).

**Стадия 2: 3-(1-нафтилсульфонил)-5-(пиперазин-1-илкарбонил)-1H-индазол**

Смесь 3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбоновой кислоты (0.13 г, 0.39 ммоль) пиперазина (0.036 г, 0.42 ммоль) и 1-[3-(диметиламино)пропил-3-этилкарбодиимид гидрохлорида (0.08 г, 0.42 ммоль) перемешивали в  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  в течение  $\frac{1}{2}$  часа. Реакционную смесь разбавляли  $\text{H}_2\text{O}$ , экстрагировали EtOAc, промывали водой (2х), соевым раствором (1х), высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме. Продукт переводили в хлористоводородную соль путем растворения в метаноле, с последующей обработкой избытком 2N HCl и удалением летучих веществ в вакууме, с получением вышеуказанного соединения в виде хлористоводородной соли; Т.пл.:  $> 200^\circ\text{C}$ ; МС (ES)  $m/z$  419.1.

**Пример 203**



**5-[1-(4-Метилпиперазин-1-ил) этил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол**

**Стадия 1: 1-[3-(Нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-ил]-этанол**

Смесь 3-(нафтален-1-сульфонил)-1H-индазол-5-карбальдегида (0.15 г, 0.44 ммоль) и  $\text{MeMgBr}$  (0.36 мл 3М раствора в эфире, 1.1 ммоль) перемешивали в ТГФ при  $-20^\circ\text{C}$  -  $0^\circ\text{C}$  в течение 30 минут. Реакционную смесь разбавляли водой, подкисляли до  $\text{pH}=3$  с помощью 2N HCl, затем экстрагировали EtOAc, высушивали над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  и концентрировали в вакууме с получением вышеуказанного соединения (0.13 г, 3.9 ммоль).

**Стадия 2: 5-[1-(4-метилпиперазин-1-ил) этил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол:**

Смесь 1-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1Н-индазол-5-ил]этанола (0.13 г, 0.38 ммоль), метансульфонового ангидрида (0.16 г, 0.95 ммоль) и триэтиламина (0.13 мл, 0.95 ммоль) перемешивали в CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при температуре от 0 °С до комнатной в течение 5 часов с получением 1-[3-(нафтален-1-сульфонил)-1-Н-индазол-5-ил]-этилового эфира метансульфоновой кислоты. Эту реакционную смесь обрабатывали избытком Н-метил-пиперазина (0.22 г, 2 ммоль). Неочищенный продукт очищали методом флэш-хроматографии с применением смеси 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> с получением вышеуказанного соединения; Т.пл.: 183-185 °С, МС (ES) *m/z* 433.1.

#### **Пример 204**

##### **Оценка сродства к связыванию 5-HT<sub>6</sub> для тестируемых соединений**

Сродство тестируемых соединений к серотониновому 5-HT<sub>6</sub> рецептору оценивали следующим образом. Собирали культивируемые Hela клетки, экспрессирующие клонированные человеческие 5-HT<sub>6</sub> рецепторы, и центрифугировали при низкой скорости (1,000 x g) в течение 10.0 минут для удаления культуральной среды. Собранные клетки суспендировали в половине объема свежего физиологического раствора с фосфатным буфером и вновь центрифугировали при той же скорости. Указанную операцию повторяли. Затем собранные клетки гомогенизировали в десяти объемах 50 мМ Трис-НСl (рН 7.4) и 0.5 мМ ЭДТК. Гомогенат центрифугировали при 40,000 x g в течение 30.0 мин и собирали осадок. Полученный осадок вновь суспендировали в 10 объемах буфера Трис-НСl и снова центрифугировали при той же скорости. Конечный осадок суспензировали в маленьком объеме буфера Трис-НСl и определяли содержание тканевого белка в аликвотах объемом 10-25 мкл. Альбумин бычьей сыворотки применяли в качестве стандарта при определении белка согласно способу, описанному в Lowry et al., J. Biol. Chem., 193: 265 (1951). Регулировали объем суспендированных клеточных мембран для получения концентрации тканевого белка 1.0 мг/мл суспензии. Приготовленную суспензию мембран (10-кратно концентрированную) разделяли на аликвоты

объемом 1.0 мл и хранили при  $-70^{\circ}\text{C}$  до применения в последующих исследованиях связывания.

Исследования связывания осуществляли в формате титрационного микропланшета с 96 лунками, при суммарном объеме 200 мкл. В каждую лунку добавляли следующую смесь: 80.0 мкл инкубационного буфера, приготовленного в 50 mM буфера Трис-HCl (pH 7.4), содержащего 10.0 mM  $\text{MgCl}_2$  и 0.5 mM ЭДТК, и 20 мкл  $[^3\text{H}]\text{-LSD}$  (S.A., 86.0 Ci/ммоль, может быть приобретен в компании *Amersham Life Science*), 3.0 нМ. Константа диссоциации,  $K_D$   $[^3\text{H}]\text{LSD}$ , по отношению к человеческому серотониновому 5-HT<sub>6</sub> рецептору составляла 2.9 нМ, как определено по связыванию при насыщении при возрастании концентраций  $[^3\text{H}]\text{LSD}$ . Реакцию инициировали путем конечного добавления 100.0 мкл тканевой суспензии. Неспецифическое связывание измеряли в присутствии 10.0 мкМ метиотепина. Тестируемые соединения добавляли в 20.0 мкл объем.

Реакцию оставляли протекать в темноте в течение 120 минут при комнатной температуре, за это время, связанный комплекс *лиганд-рецептор* отфильтровывали на унифилт্রে с 96 лунками с Packard Filtermate<sup>®</sup> 196 Harvester. Связанный комплекс, задержанный на фильтровальном диске, оставляли сохнуть на воздухе и измеряют радиоактивность в приборе Packard TopCount<sup>®</sup>, оборудованном шестью фотоумножителями, после добавления в каждую неглубокую лунку 40.0 мкл сцинтилляционной жидкости Microscint<sup>®</sup>-20. Унифилтровальный планшет термоизолировали и производили расчеты в PackardTopCount<sup>®</sup> при эффективности для трития 31.0%.

Специфическое связывание с 5-HT<sub>6</sub> рецептором определяли путем измерения радиоактивности как разницу в связывании в отсутствии и в присутствии 10.0 мкМ немеченого метиотепина. Связывание в присутствии различных концентраций тестируемого соединения выражали в виде процента специфического связывания при отсутствии тестируемого соединения. Результаты наносили на график в виде log % связи относительно log концентрации тестируемого соединения. Нелинейный регрессионный анализ точек на графике с помощью компьютерной программы Prism<sup>®</sup> позволял

получить как  $IC_{50}$ , так и  $K_i$  значения тестируемых соединений, с границами доверительного интервала 95%. На основании полученных данных была построена кривая линейной регрессии, с помощью которой определяют значение  $IC_{50}$ , а значение  $K_i$  определяют на основе следующего уравнения:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L/K_D)$$

где  $L$  представляла собой концентрацию применяемого радиоактивного лиганда и  $K_D$  представляет собой константу диссоциации лиганда для рецептора, оба выражены в нМ.

В ходе данного исследования были получены следующие значения  $K_i$ , представленные ниже в таблице XIII.

#### Для таблицы XIII

A = 0.01нМ -10 нМ

B = 11 нМ -25 нМ

C = 26 нМ -35 нМ

D = 36 нМ – 45 нМ

E = >45 нМ

#### ТАБЛИЦА XIII

<u>Тестируемое соединение (пример No.)</u>	<u>5-НТ<sub>6</sub> связывани е <math>K_i</math> (нМ)</u>
1	B
2	E
3	C
4	A
5	D
6	B
7	C
8	C

	<b>Тестируемое соединение (пример No.)</b>	<b>5-НТ<sub>6</sub> связывани е K<sub>i</sub> (нМ)</b>
	9	B
5	10	E
	11	A
	12	B
10	13	D
	14	A
	15	A
15	16	A
	17	A
	18	A
	19	A
20	20	A
	21	A
	22	A
25	23	A
	24	A
	25	A
30	26	A
	27	A
	28	A
35	29	A
	30	A
	31	A
	32	A
40	33	A
	34	A
	35	A
45	36	A
	37	A
50		

	<b>Тестируемое соединение (пример No.)</b>	<b>5-HT<sub>6</sub> связывани е K<sub>i</sub> (нМ)</b>
	38	A
5	39	B
	40	A
	41	A
10	42	A
	43	A
	44	A
15	45	A
	46	A
	47	C
	48	C
20	49	C
	50	D
	51	B
25	52	E
	53	B
	54	B
30	55	E
	56	E
	57	D
35	58	C
	59	E
	60	B
40	61	A
	62	A
	63	A
	64	A
45	65	A
	66	A
50		

	<b>Тестируемое соединение (пример No.)</b>	<b>5-НТ<sub>6</sub> связывани е K<sub>i</sub> (нМ)</b>
	67	A
5	68	A
	69	C
	70	B
10	71	B
	72	D
	73	E
15	74	A
	75	B
	76	A
20	77	A
	78	A
	79	B
	80	A
25	81	A
	82	B
	83	C
30	84	E
	85	E
	86	C
35	87	E
	88	A
	89	A
40	90	A
	91	A
	92	A
	93	A
45	94	B
	95	A
50		

	<b>Тестируемое соединение (пример No.)</b>	<b>5-HT<sub>6</sub> связывани е K<sub>i</sub> (нМ)</b>
	96	Е
5	97	А
	98	С
	99	А
10	100	В
	101	В
	102	С
15	103	Е
	104	С
	105	Е
20	106	Е
	107	Е
	108	Е
	109	В
25	110	Е
	111	Е
	112	Е
30	113	А
	114	А
	115	В
35	116	В
	117	А
	118	А
40	119	Е
	120	Е
	121	Е
	122	А
45	123	Е
	124	В
50		



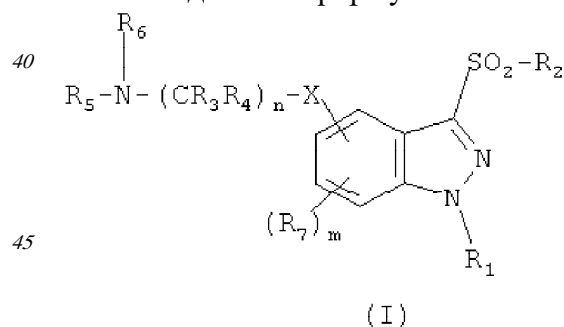
	<b>Тестируемое соединение (пример No.)</b>	<b>5-НТ<sub>6</sub> связывани е K<sub>i</sub> (нМ)</b>
	125	В
5	126	А
	127	В
	128	Е
10	129	Е
	130	Е
	131	В
15	132	С
	133	В
	134	В
20	135	Д
	136	Д
	137	С
	138	Д
25	139	А
	140	А
	141	В
30	142	--
	143	А
	144	А
35	145	В
	146	В
	147	В
40	148	Е
	149	Е
	150	Е
45	151	А
	152	Е
	153	В
50		

	<b>Тестируемое соединение (пример No.)</b>	<b>5-НТ<sub>6</sub> связывани е K<sub>i</sub> (нМ)</b>
	154	В
5	155	В
	156	А
	157	А
10	158	А
	159	В
	160	А
15	161	В
	162	А
	163	В
	164	А
20	165	В
	166	С
	167	В
25	168	Д
	169	Е
	170	В
30	171	А
	172	В
	173	А
	174	А
35	175	А
	176	В
	177	В
40	178	В
	179	Е
	180	В
45	181	С
	182	А
50		

	Тестируемое соединение (пример No.)	5-НТ <sub>6</sub> связывани е K <sub>i</sub> (нМ)
5	183	A
	184	A
	185	A
	186	A
10	187	A
	188	A
	189	A
15	190	A
	191	A
	192	A
20	193	A
	194	B
	195	A
	196	A
25	197	A
	198	A
	199	B
30	200	A
	201	A
	202	E
35	203	A

## Формула изобретения

## 1. Соединение формулы I



где X представляет собой O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Y, CONR или NRCO;

Y представляет собой O, S или NR;

n представляет собой 0 или целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5 или 6, если X представляет собой CH<sub>2</sub>;

m представляет собой целое число, выбранное из 1, 2, 3, 4, 5 или 6, если X

представляет собой NRCO;

n представляет собой целое число, выбранное из 2, 3, 4, 5 или 6, если X

представляет собой O, S, NR, CH<sub>2</sub>Y или CONR;

R представляет собой H или алкильную группу;

5 R<sub>1</sub> представляет собой H, алкильную или бензильную группу, которая может быть замещена галогеном;

R<sub>2</sub> представляет собой фенил или нафтил;

каждый из R<sub>3</sub> и R<sub>4</sub> независимо представляет собой H или алкильную группу;

10 каждый из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляет собой H, алкил, алкенил, моноциклоалкил или группу пирролидинила, причем алкил может дополнительно содержать NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> в качестве заместителя, или R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> совместно с атомом, к которому они присоединены, могут образовывать цикл, содержащий от 5 до 6 атомов, который может дополнительно содержать заместители, выбранные из

15 алкильной и аминогруппы, при этом указанный цикл может дополнительно содержать гетероатом, выбранный из O, N и S;

R<sub>7</sub> представляет собой галоген или OR<sub>8</sub>;

m представляет собой целое число, выбранное из 0 или 1;

20 R<sub>8</sub> представляет собой алкил; и

каждый из R<sub>10</sub> и R<sub>11</sub> представляет собой H;

или стереоизомер или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

2. Соединение по п.1, отличающееся тем, что X представляет собой O, NR или CH<sub>2</sub>.

25 3. Соединение по п.2, отличающееся тем, что X представляет собой O.

4. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что n равно 2 или 3.

5. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой нафтил.

6. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой

30 фенильную группу.

7. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что каждый из R<sub>5</sub> и R<sub>6</sub> независимо представляет собой H или C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>алкил.

8. Соединение по любому из пп.1-3, отличающееся тем, что R<sub>2</sub> представляет собой

35 нафтил и n равно 3.

9. Соединение по п.1, выбранное из группы, включающей:

N,N-Диметил-2-{[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамин;

3-(Фенилсульфонил)-5-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1H-индазол;

40 N-Этил-2-{[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамин;

N-(2-{[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этил)пропан-2-амин;

N-(2-{[3-(Фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этил)циклопентанамин;

3-(Фенилсульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1H-индазол;

N-Метил-2-{[3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}этанамин;

45 N,N-Диметил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин;

N-Метил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин;

N-Этил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин;

N-Этил-N-метил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин;

50 N,N-Диэтил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин;

N-(3-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)бутан-1-амин;

N-(3-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)циклопропанамин;

N-(3-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропил)циклопентанамин;

N-Изопропил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин;

- 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(3-пирролидин-1-ил-пропокси)-1Н-индазол;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(3-пиперидин-1-ил-пропокси)-1Н-индазол;  
 5-(3-Морфолин-4-илпропокси)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол;  
 (3-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}пропил)амин;  
 5 N,N-Диметил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 N-(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)пропан-2-амин;  
 N-Этил-N-метил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 (2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)амин;  
 10 N-Метил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 N-Этил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 N,N-Диэтил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 N-(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)бутан-1-амин;  
 N-(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)циклопентанамина;  
 15 N-(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)циклопропанамина;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;  
 5-(2-Морфолин-4-илэтокси)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол;  
 20 N-Метил-2-{[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 N,N-Диметил-2-{[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 N-Этил-N-метил-2-{[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}  
 этанамина;  
 N,N-Диэтил-2-{[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 25 N-Этил-2-{[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этанамина;  
 N-(2-{[1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)пропан-2-амин;  
 1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-5-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;  
 (2-{[1-Бензил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)метиламина;  
 30 (2-{[1-Бензил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)диметиламина;  
 (2-{[1-Бензил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)этиламина;  
 (2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}этил)-  
 диметиламин;  
 (2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}  
 35 этил)этиламина;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(4-пиперидин-1-ил-бутокси)-1Н-индазол;  
 N-Метил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин;  
 N-Этил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин;  
 40 N,N-Диметил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин;  
 N-Метил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}-N-пропилбутан-1-  
 амин;  
 N,N-Диэтил-4-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}бутан-1-амин;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(4-пирролидин-1-ил-бутокси)-1Н-индазол;  
 45 (4-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]окси}бутил)амин;  
 (2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)амин;  
 (2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}  
 этил)метиламина;  
 50 (2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}  
 этил)этиламина;  
 1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;  
 1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-

индазол;

(2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)амин;

N-Метил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

N,N-Диметил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

N-Этил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

3-(1-Нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

3-(1-Нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

(2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)метиламин;

(2-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)этиламин;

1-(3-Хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

N-Метил-2-{[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

N-Этил-2-{[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

N-(2-{[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)бутан-1-амин;

3-(Фенилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

3-(Фенилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

(2-{[1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)амин;

N-Этил-2-{[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

N,N-Диэтил-2-{[1-метил-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

1-Метил-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

N-Метил-2-{[1-метил-3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

1-Метил-3-(фенилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

(2-{[1-(3-Хлорбензил)-5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}

этил)диметиламин;

(2-{[5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)метиламин;

N-Этил-2-{[5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

(2-{[5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)диметиламин;

N,N-Диэтил-2-{[5-фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

5-Фтор-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

1-(3-Хлорбензил)-5-метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-

1Н-индазол;

(2-{[5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)метиламин;

(2-{[5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этил)диметиламин;

5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

5-Метокси-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

(3-{[1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}пропил)-

диэтиламин;

1-(3-Хлорбензил)-3-(1-нафтилсульфонил)-7-(3-пирролидин-1-илпропокси)-1Н-

индазол;

N-Метил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}пропан-1-амин;

N,N-Диэтил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}пропан-1-амин;

2-{[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

2-{[5-Фтор-3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]окси}этанамин;

2-{[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-4-ил]окси}этанамин;

N,N-Диметил-2-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-4-ил]окси}этанамин;

3-(1-Нафтилсульфонил)-4-(2-пиперидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

3-(1-Нафтилсульфонил)-4-(2-пирролидин-1-ил-этокси)-1Н-индазол;

2-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-6-ил]окси]этанамиин;  
 N-Метил-2-[[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-6-ил]окси]этанамиин;  
 N-[2-(Диметиламино)этил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-карбоксамид;  
 (3S)-N-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]метил]пирролидин-3-амин;  
 5 N-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]метил]этан-1,2-диамин;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]этан-1,2-диамин;  
 N<sup>1</sup>-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]-бета-аланинамиин;  
 (2S)-3-Метил-N<sup>1</sup>-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутан-1,2-диамин;  
 10 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]этан-1,2-диамин;  
 N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-Диметил-N-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-бета-аланинамиин;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-3-пиперидин-1-илпропанамиин;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-бета-аланинамиин;  
 15 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-6-ил]-бета-аланинамиин;  
 N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-диэтил-N-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]-бета-аланинамиин;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-6-ил]-3-пиперидин-1-илпропанамиин;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-6-ил]этан-1,2-диамин;  
 N,N-Диметил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]этил}амин;  
 20 N-{2-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]этил}циклопропанамиин;  
 {2-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил]этил}амин;  
 N-Метил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]этил}амин;  
 N,N-Диметил-N-{2-[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]этил}амин;  
 25 N,N-Диметил-N-{3-[3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропил}амин;  
 N-{3-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропил}циклопропанамиин;  
 {3-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропил}амин;  
 {4-[3-(Фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутил}амин;  
 N,N-Диметил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 30 N-Метил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 N-Этил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 N-Изопропил-3-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 N-Этил-N-метил-3-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропан-1-амин;  
 35 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(3-пирролидин-1-ил-пропил)-1Н-индазол;  
 {3-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]пропил}амин;  
 {4-[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутил}амин;  
 N,N-Диметил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 N-Этил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 40 N-Изопропил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 N-Этил-N-метил-4-[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]бутан-1-амин;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(4-пирролидин-1-ил-бутил)-1Н-индазол;  
 3-(1-Нафтилсульфонил)-5-(пиперазин-1-ил-метил)-1Н-индазол;  
 45 5-[(4-Метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол;  
 5-[(3-Метилпиперазин-1-ил)метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол;  
 5-[(3,5-Диметилпиперазин-1-ил)метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол;  
 5-[[3-(3S)-3-Метилпиперазин-1-ил]метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол;  
 5-[[3-(3R)-3-Метилпиперазин-1-ил]метил]-3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол;  
 50 (3R)-1-[[3-(1-Нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]метил]пирролидин-3-амин;  
 стереоизомеры указанных соединений; и фармацевтически приемлемые соли  
 указанных соединений.

10. Соединение, которое представляет собой N,N-Диметил-3-[[3-(1-

нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин или фармацевтически приемлемая соль указанного соединения.

11. Соединение по п.10, которое представляет собой N,N-Диметил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин гидрохлорид.

12. Соединение по п.10, которое представляет собой N,N-Диметил-3-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1H-индазол-5-ил]окси}пропан-1-амин.

13. Соединение по п.1, выбранное из следующих соединений:

N-этил-N-метил-2-(3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-илокси)этанамин;

[2-(3-бензолсульфонил-1H-индазол-5-илокси)-этил]диэтиламин;

N-(2-(3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-илокси)этил)бутан-1-амин;

N-(2-(3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-илокси)этил)циклопропанамин;

4-(2-(3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-илокси)этил)морфолин;

2-(3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-5-илокси)этанамин;

{2-[1-Бензил-3-(нафтаден-1-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси]-этил}-этил-метиламин;

N-(2-(1-бензил-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси)этил)пропан-2-амин;

2-(1-бензил-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси)-N,N-диэтилэтанамин;

1-бензил-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индазол;

2-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси)-N-этил-N-метилэтанамин;

2-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси)-N,N-диэтилэтанамин;

N-(2-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси)этил)пропан-2-амин;

1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индазол;

2-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-5-илокси)-N-метилэтанамин;

2-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-7-илокси)-N,N-диэтилэтанамин;

N-(2-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-7-илокси)этил)бутан-1-амин;

2-(1-(3-хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-илокси)-N,N-

диэтилэтанамин;

N-(2-(1-(3-хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-илокси)этил)бутан-1-амин;

1-(3-хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-7-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-1H-индазол;

2-(1-(3-хлорбензил)-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-илокси)-N,N-

диэтилэтанамин;

N,N-диметил-2-(1-метил-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-7-илокси)этанамин;

N-(2-(1-метил-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1H-индазол-7-илокси)этил)бутан-1-амин;

N-этил-2-(1-метил-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-илокси)этанамин;

N,N-диэтил-2-(1-метил-3-(фенилсульфонил)-1H-индазол-7-илокси)этанамин;

1-метил-3-(фенилсульфонил)-7-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-1H-индазол;



2-(1-(3-хлорбензил)-5-фтор-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-ил-окси)этанамин;

2-(1-(3-хлорбензил)-5-фтор-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)-N-метилэтанамин;

5 2-(1-(3-хлорбензил)-5-фтор-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)-N-этилэтанамин;

2-(1-(3-хлорбензил)-5-фтор-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)-N,N-диэтилэтанамин;

10 1-(3-хлорбензил)-5-фтор-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-7-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-1Н-индазол;

1-(3-хлорбензил)-5-фтор-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1Н-индазол;

15 2-(1-(3-хлорбензил)-5-метокси-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-ил-окси)-N-метилэтанамин;

2-(1-(3-хлорбензил)-5-метокси-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-ил-окси)-N-этилэтанамин;

20 2-(1-(3-хлорбензил)-5-метокси-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)-N,N-диметилэтанамин;

1-(3-хлорбензил)-5-метокси-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-7-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1Н-индазол;

3-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)-N-метилпропан-1-амин;

25 3-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)-N-этилпропан-1-амин;

3-(1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)-N,N-диметилпропан-1-амин;

30 1-(3-хлорбензил)-3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)-1Н-индазол;

N-этил-3-(3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)пропан-1-амин;

N,N-диметил-3-(3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-7-илокси)пропан-1-амин;

3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-7-(3-(пиперидин-1-ил)пропокси)-1Н-индазол;

35 N-метил-2-(3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-4-илокси)этанамин;

N,N-диметил-2-(3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-6-илокси)этанамин;

3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-6-(2-(пиперидин-1-ил)этокси)-1Н-индазол;

3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-6-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1Н-индазол;

40 3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-N-(2-(пиперидин-1-ил)этил)-1Н-индазол-5-карбоксамид;

N,N,N'-Триметил-N'-{[3-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил]метил}этан-1,2-диамин;

45 N<sup>1</sup>,N<sup>1</sup>-диметил-N2-((3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-5-ил)метил)этан-1,2-диамин;

N<sup>1</sup>(3-(нафтаден-1-илсульфонил)-1Н-индазол-5-ил)пропан-1,2-диамин;

3-(диметиламино)-N-(3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-6-ил)пропанамид;

3-(диэтиламино)-N-(3-(нафтаден-1-ил-сульфонил)-1Н-индазол-6-ил)пропанамид;

50 N-метил-2-(3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-7-ил)этанамин; и N-изопропил-3-(3-(фенилсульфонил)-1Н-индазол-5-ил)пропан-1-амин;

или фармацевтически приемлемых солей указанных соединений.

14. Способ лечения нарушения центральной нервной системы, которое связано с 5-

НТ<sub>6</sub> рецептором, или на которое 5-НТ<sub>6</sub> рецептор оказывает влияние, у пациента, который нуждается в таком лечении, включающий введение указанному пациенту терапевтически эффективного количества соединения по любому из пп.1-13.

5 15. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное нарушение представляет собой когнитивное расстройство, нарушение развития или нейродегенеративное расстройство.

16. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное нарушение представляет собой когнитивное расстройство.

10 17. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное нарушение выбрано из группы, включающей нарушение способности к обучению, синдром дефицита внимания, синдром Дауна, синдром ломкой X-хромосомы и аутизм.

18. Способ по п.14, отличающийся тем, что указанное заболевание представляет собой нейродегенеративные последствия инсульта или травмы головы.

15 19. Фармацевтический состав для связывания 5-НТ<sub>6</sub> рецептора, содержащий фармацевтически приемлемый носитель и эффективное количество соединения по любому из пп.1-13.

20

25

30

35

40

45

50