



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 209/14 (2006.01)*C07D 401/06* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/06* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*C07D 513/04* (2006.01)*A61K 31/404* (2006.01)**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2009103313/04**, **03.07.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
03.07.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

03.07.2006 SE 0601459-1**27.11.2006 US 60/861,146**(43) Дата публикации заявки: **10.08.2010** Бюл. № 22(45) Опубликовано: **10.05.2012** Бюл. № 13(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **EA 6132 B1**, **27.10.2005**. **EP 1648443 A1**,
26.04.2006. **EP 1204662 B1**, **02.06.2004**. **US**
6133287, **17.10.2000**. **WO 2005/037834 A**,
28.04.2005. **GB 2341549 A**, **22.03.2000**.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **03.02.2009**(86) Заявка РСТ:
EP 2007/056690 (03.07.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/003703 (10.01.2008)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", Е.Е.Назиной**

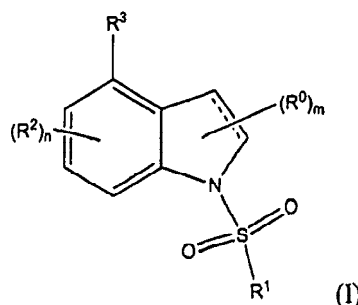
(72) Автор(ы):

**ЙОХАНССОН Гари (SE),
АНГБРАНТ Йохан (SE),
РИНГОМ Руне (SE),
БЕЙЕРЛЕЙН Катарина (SE),
ХАММЕР Кристин (SE),
РИНГБЕРГ Эрик (SE),
ЛИНДКВИСТ Бенгт (SE),
БРАНДТ Петер (SE),
НИЛЬССОН Бьерн М. (SE)**

(73) Патентообладатель(и):

БИОВИТРУМ АБ (ПАБЛ) (SE)**(54) ИНДОЛЫ В КАЧЕСТВЕ МОДУЛЯТОРОВ 5-HT₆**

(57) Реферат:

Изобретение относится к новым
соединениям формулы (I):где: m , n , R^0 , R^1 , R^2 , R^3 и R^4 имеют
значения, приведенные в пункте 1 формулы,

при условии, что соединение формулы (I) не может представлять собой N-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-метанамин. Соединения проявляют антагонистическую

активность в отношении 5-HT₆ рецептора, что позволяет использовать их в фармацевтической - композиции. 8 н. и 11 з.п. ф-лы, 3 табл., 192 пр.

RU 2 4 4 9 9 9 0 C 2

RU 2 4 4 9 9 9 0 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 209/14 (2006.01)*C07D 401/06* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 403/06* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*C07D 513/04* (2006.01)*A61K 31/404* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009103313/04, 03.07.2007**(24) Effective date for property rights:
03.07.2007

Priority:

(30) Convention priority:

03.07.2006 SE 0601459-1**27.11.2006 US 60/861,146**(43) Application published: **10.08.2010 Bull. 22**(45) Date of publication: **10.05.2012 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **03.02.2009**

(86) PCT application:

EP 2007/056690 (03.07.2007)

(87) PCT publication:

WO 2008/003703 (10.01.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
E.E.Nazinoj**

(72) Inventor(s):

**JOKhANSSON Gari (SE),
ANGBRANT Jokhan (SE),
RINGOM Rune (SE),
BEJERLEJN Katarina (SE),
KhAMMER Kristin (SE),
RINGBERG Ehrrik (SE),
LINDKVIST Bengt (SE),
BRANDT Peter (SE),
NIL'SSON B'ern M. (SE)**

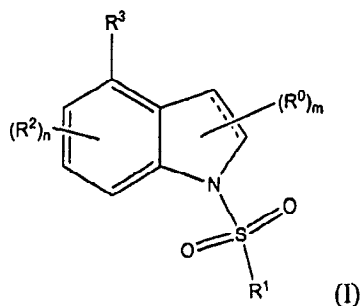
(73) Proprietor(s):

BIOVITRUM AB (PABL) (SE)**(54) INDOLES AS 5-HT₆ MODULATORS**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to new compounds of formula



wherein: m, n, R⁰, R¹, R², R³ and R⁴ have the values presented in clause 1 of the patent claim provided the compound of formula (I) cannot represent N-methyl-1-(phenylsulphonyl)-1H-indole-4-methanamine.

EFFECT: compounds show 5-NT₆ receptor antagonist activity that allows them being used in the pharmaceutical composition.

19 cl, 3 tbl, 192 ex

Область изобретения

Настоящее изобретение относится к новым соединениям, к фармацевтическим композициям, включающим эти соединения, к способам их получения, а также к применению этих соединений для получения лекарственного средства против

Предпосылки изобретения

Ожирение представляет собой состояние, характеризующееся увеличением жировой массы тела, что приводит к избыточному весу, превышающему принятые нормы. В западном мире ожирение является одним из наиболее распространенных расстройств, связанных с нарушением питания, и представляет собой серьезную проблему здоровья во многих индустриально развитых странах. Это расстройство может привести к повышенной смертности из-за большого числа случаев заболеваний, таких как сердечно-сосудистые заболевания, заболевания пищеварительной системы, респираторные заболевания, рак и диабет типа 2. Поиск соединений, которые снижают массу тела, проводился в течение многих десятилетий. Одно направление исследований включает активацию серотонинергических систем, либо путем непосредственной активации подтипов серотонинового рецептора, либо путем ингибирования повторного поглощения серотонина. Однако точный требуемый профиль подтипа рецептора считается неизвестным.

Серотонин (5-гидрокситриптамиин или 5-НТ) считается ключевым трансмисмиттером периферической и центральной нервной системы, и считается, что он модулирует широкий ряд физиологических и патологических функций, включая, например, беспокойство, регуляцию сна, агрессию, питание и депрессию. Были сообщения об идентификации и клонировании нескольких подтипов серотонинового рецептора. В 1993 году несколько групп сообщали о клонировании 5-НТ₆ рецептора. См., например, (Ruat, M. et al. (1993) Biochem. Biophys. Res. Commun. 193: 268-276; Sebben, M. et al. (1994) NeuroReport 5: 2553-2557). Считают, что этот рецептор положительно связывается с аденилилциклазой, и было показано, что он демонстрирует сродство к нейрорептическим средствам, таким как клозапин. Недавно появилось сообщение об эффекте антагониста 5-НТ₆ и 5-НТ₆ антисмысловых олигонуклеотидов по снижению потребления пищи у крыс. См., например, (Bentley, J. C. et al. (1999) Br J Pharmacol. Suppl. 126, P66; Bentley, J. C. et al. (1997) J. Psychopharmacol. Suppl. A64, 255; Woolley M. L. et al. (2001) Neuropharmacology 41: 210-219).

Были идентифицированы соединения с повышенным сродством и селективностью в отношении 5-НТ₆ рецептора, например, в WO 00/34242 и Isaac, M. et al. (2000) описаны 6-бициклопиперазинил-1-арилсульфонилиндольные и 6-бициклопиперидинил-1-арилсульфонилиндольные производные в качестве новых, сильных и селективных антагонистов 5-НТ₆ рецептора. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 10: 1719-1721 (2000), Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13: 3355-3359 (2003), Expert Opinion Therapeutic Patents 12(4) 513-527 (2002).

Раскрытие изобретения

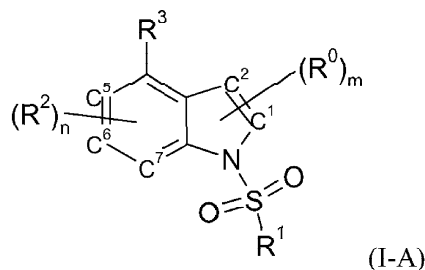
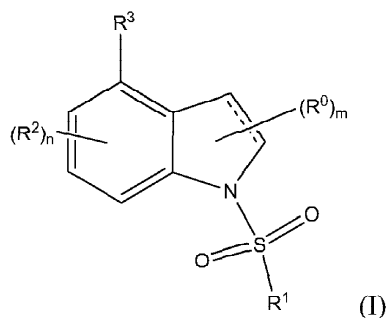
Настоящее изобретение, в основном, относится к некоторым индольным и индолиновым соединениям, которые демонстрируют сродство к 5-НТ₆ рецептору.

К удивлению, было обнаружено, что некоторые индольные и индолиновые соединения демонстрируют сродство к 5-НТ₆ рецептору на наномолярном уровне. Как правило, предпочтительные соединения, описанные в настоящей заявке, отличаются тем, что содержат функциональную бензил-аминогруппу в 4-положении индола или индолина, предпочтительно, функциональную бензил-аминогруппу в 4-положении

индола. Этот класс аминов обладает улучшенными *in vivo* свойствами и, как ожидается, не метаболизируется в нежелательные метаболиты. В некоторых вариантах воплощения изобретения соединения, описанные в настоящей заявке (например, индольные соединения) и их фармацевтически приемлемые соли могут обладать антагонистической активностью в отношении 5-НТ₆ рецептора. В некоторых вариантах воплощения изобретения соединения, описанные в настоящей заявке (например, индольные соединения), и их фармацевтически приемлемые соли могут обладать активностью агонистов и частичных агонистов 5-НТ₆ рецептора.

Предпочтительные соединения могут включать соединения, которые обладают антагонистической активностью. В качестве таковых, соединения, описанные в настоящей заявке, как считают, являются полезными для одного из следующих: лечения или профилактики ожирения и диабета типа 2, снижения массы тела и прибавки массы тела, а также для лечения или профилактики расстройств центральной нервной системы, таких как беспокойство, депрессия, приступы паники, расстройства памяти, расстройства познавательной способности, эпилепсия, расстройства сна, мигрень, анорексия, булимия, расстройства, связанные с перееданием, обсессивно-компульсивные расстройства, психозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и/или шизофрения, приступы паники, расстройство дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), синдром отмены лекарственных средств при злоупотреблении ими (например, зависимость от амфетамина, кокаина и/или никотина), нейродегенеративных заболеваний, характеризующихся нарушением роста нервных клеток, и боли. В некоторых вариантах воплощения изобретения, снижение массы тела и прибавки массы тела (например, лечение расстройств, связанных с нарушением массы тела) достигается, помимо прочего, путем уменьшения потребления пищи. Как это используется в настоящей заявке, термин "расстройства, связанные с нарушением массы тела" относится к расстройствам, вызванным дисбалансом между потреблением энергии и расходом энергии, что приводит к аномальной (например, избыточной) массе тела. Такие расстройства, связанные с нарушением массы тела, включают ожирение.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I)



где:

----- представляет собой простую связь или двойную связь;

m имеет значение 0, 1 или 2 (например, 2);

n имеет значение 0, 1, 2 или 3 (например, 3);

в вариантах воплощения изобретения, когда значение m равно 1, тогда один из C² и C³ (см. формулу I-A) индольной/индолиновой кольцевой системы замещен водородом, а другой из C² и C³ индольной/индолиновой кольцевой системы замещен либо водородом, либо одним из не-водородных вариантов, указанных в определении R⁰;

в вариантах воплощения изобретения, когда значение m равно 0, тогда каждый из C^2 и C^3 индольной/индолиновой кольцевой системы замещен водородом;

в вариантах воплощения изобретения, когда значение n равно 2, тогда один из C^5 , C^6 и C^7 (см. формулу I-A) индольной/индолиновой кольцевой системы представляет собой водород, а другие два из C^5 , C^6 и C^7 индольной/индолиновой кольцевой системы каждый, независимо, замещен водородом или одним из не-водородных вариантов, указанных в определении R^2 ;

в вариантах воплощения изобретения, когда значение n равно 1, тогда два из C^5 , C^6 и C^7 индольной/индолиновой кольцевой системы представляют собой водород, оставшийся из C^5 , C^6 и C^7 индольной/индолиновой кольцевой системы замещен либо водородом, либо одним из не-водородных вариантов, указанных в определении R^2 ;

в вариантах воплощения изобретения, когда значение n равно 0, тогда каждый из C^5 , C^6 и C^7 индольной/индолиновой кольцевой системы замещен водородом;

каждый R^0 , независимо, выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) галоген, предпочтительно хлор,
- (c) C_{1-6} -алкил,
- (d) C_{3-7} -циклоалкил,
- (e) гидроксигруппа- C_{1-4} -алкил,
- (f) $-COOR^6$,
- (g) $-CONR^5R^5$,
- (h) $-CO-R^8$,
- (i) $-CN$,
- (j) арил, и
- (k) гетероарил,

где в случае, когда R^0 представляет собой или включает гетероарильный или арильный остаток, каждый гетероарильный или арильный остаток, необязательно, может быть замещен в одном или нескольких (например, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, или 1) положениях заместителем, независимо выбранным из следующих:

- (a) галоген,
- (b) C_{1-4} -алкил,
- (c) C_{1-4} -алкилтио,
- (d) C_{1-4} -алкокси,
- (e) $-CF_3$,
- (f) $-CN$ и
- (g) гидроксиметил;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) C_{1-6} -алкил,
- (b) C_{3-7} -циклоалкил,
- (c) C_{3-6} -алкенил,
- (d) арил,
- (e) арил- C_{2-6} -алкенил,
- (f) арил- C_{1-6} -алкил,
- (g) гетероарил,
- (h) гетероарил- C_{2-6} -алкенил, и

(i) гетероарил- C_{1-6} -алкил, где в случае, когда R^1 представляет собой или включает любой гетероарильный или арильный остаток, отдельно или как часть другой группы, этот гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо замещен в
 5 одном или нескольких (например, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2, или 1) положениях заместителем, независимо выбранным из следующих:

- (a) галоген,
- (b) C_{1-6} -алкил,
- (c) фтор- C_{1-6} -алкил,
- 10 (d) C_{3-7} -циклоалкил,
- (e) C_{2-6} -алкенил,
- (f) фтор- C_{2-6} -алкенил,
- (g) этинил,
- 15 (h) гидрокси- C_{1-4} -алкил,
- (i) гидрокси,
- (j) C_{1-6} -алкокси,
- (k) фтор- C_{1-6} -алкокси,
- (l) $-SCF_3$,
- 20 (m) $-SCF_2H$,
- (n) $-SO_2NR^5R^5$,
- (o) $-S(O)_eR^8$, где e имеет значение 0, 1, 2 или 3,
- (p) $-CN$,
- 25 (q) $-NR^5R^5$,
- (r) $-NH SO_2R^8$,
- (s) $-NR^6COR^8$,
- (o) $-NO_2$,
- 30 (u) $-CONR^5R^5$,
- (v) $-C(=O)R^8$,
- (w) $-COOH$,
- (x) C_{1-6} -алкоксикарбонил,
- 35 (y) C_{3-7} -циклоалкокси,

(z) фенил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, такими как галоген, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкилтио, C_{1-4} -алкокси, циано, или трифторметил,

(aa) фенокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

40 такими как галоген, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкилтио, C_{1-4} -алкокси, циано или трифторметил,

(ab) бензилокси, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями, такими как галоген, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкилтио, C_{1-4} -алкокси, циано или трифторметил,

(ac) бензоил, необязательно замещенный одним или несколькими заместителями,

45 такими как галоген, C_{1-4} -алкил, C_{1-4} -алкилтио, C_{1-4} -алкокси, циано или трифторметил,

и

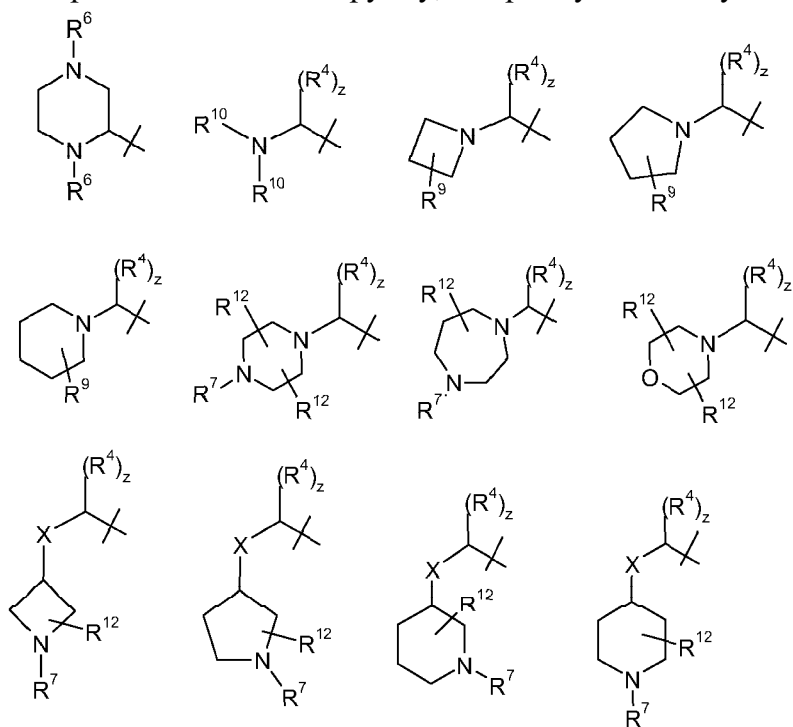
(ad) гетероарил, необязательно замещенный трифторметилом и метилом;

каждый R^2 независимо выбран из следующих:

- (a) водород
- 50 (b) галоген,
- (c) C_{1-6} -алкил,
- (d) фтор- C_{1-6} -алкил,
- (e) C_{3-7} -циклоалкил,

- (f) C₂₋₆-алкенил,
 (g) фтор-C₂₋₆-алкенил,
 (h) этинил,
 (i) гидрокси-C₁₋₄-алкил,
 (j) гидрокси,
 (k) C₁₋₆-алкокси,
 (l) фтор-C₁₋₆-алкокси,
 (m) C₃₋₇-циклоалкокси,
 (n) фтор-C₃₋₇-циклоалкокси,
 (o) -SCF₃,
 (p) -SCF₂H,
 (q) -SO₂NR⁵R⁵,
 (r) -S(O)_eR⁸, где e имеет значение 0, 1, 2 или 3,
 (s) -CN,
 (t) -NR⁵R⁵,
 (u) -NHSO₂R⁸,
 (v) -NR⁶COR⁸,
 (w) -NO₂,
 (x) -CONR⁵R⁵,
 (y) -OCONR⁵R⁵,
 (z) -C(=O)R⁸,
 (aa) -COOH,
 (ab) C₁₋₆-алкоксикарбонил, и
 (ac) -OR¹¹;

R³ представляет собой группу, выбранную из следующих:



где

X выбран из O или -NR⁶;

z имеет значение 2; и

(i) оба R^4 представляют собой водород; или

(ii) один из R^4 представляет собой водород, а другой представляет собой

(a) C_{1-4} -алкил,

(b) фтор- C_{1-4} -алкил,

(c) гидрокси- C_{1-4} -алкил, и

(d) циано; или

(iii) оба R^4 представляют собой метил;

R^5 , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород,

(b) C_{1-6} -алкил,

(c) фтор- C_{1-6} -алкил,

(d) гетероарил- C_{1-2} -алкил

(e) C_{3-7} -циклоалкил, или

две группы R^5 вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо;

R^6 , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород,

(b) C_{1-4} -алкил,

(c) фтор- C_{2-4} -алкил, и

(d) гидрокси- C_{1-3} -алкил;

R^7 выбран из следующих:

(a) водород,

(b) C_{1-4} -алкил,

(c) фтор- C_{2-4} -алкил,

(d) 2-цианоэтил,

(e) гидрокси- C_{2-4} -алкил,

(f) C_{3-4} -алкенил,

(g) C_{3-4} -алкинил,

(h) C_{3-7} -циклоалкил,

(i) C_{3-4} -циклоалкил- C_{1-4} -алкил и

(j) C_{1-4} -алкокси- C_{2-4} -алкил;

R^8 , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) C_{1-6} -алкил,

(b) фтор- C_{1-6} -алкил,

(c) C_{3-7} -циклоалкил,

(d) арил и

(e) гетероарил,

где в случае, когда R^8 представляет собой гетероарильный или арильный остаток, каждый гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо замещен в одном или нескольких (например, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 или 1) положениях заместителем, независимо выбранным из следующих:

(a) галоген, (b) C_{1-4} -алкил,

(c) C_{1-4} -алкилтио,

(d) C_{1-4} -алкокси,

(e) $-CF_3$,

(f) $-\text{OCF}_3$,

(g) $-\text{CN}$ и

(h) гидроксиметил;

R^9 выбран из следующих:

(a) водород,

(b) фтор, при условии, что указанный фтор не связан с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота,

(c) C_{1-4} -алкил,

(d) $-\text{NR}^6\text{R}^6$, при условии, что указанная группа $-\text{NR}^6\text{R}^6$ не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота,

(e) гидроксигруппа, при условии, что указанная гидроксигруппа не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота, и

(f) гидроксигруппа- C_{1-4} -алкил;

R^{10} , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород,

(b) гидроксигруппа- C_{2-4} -алкил,

(c) C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкил,

(d) циклопропил;

(e) циклобутил,

(f) бензил и

(g) C_{1-4} -алкил, при условии, что когда оба R^{10} представляют собой этил, тогда

----- представляет собой двойную связь;

R^{11} выбран из

(a) $-\text{CH}_2\text{CN}$

(b) бензил;

R^{12} , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород,

(b) C_{1-4} -алкил,

(c) фтор- C_{1-4} -алкил,

(d) гидроксигруппа- C_{1-3} -алкил и

(e) C_{1-6} -алкоксикарбонил;

и их фармацевтически приемлемым солям, гидратам, сольватам, геометрическим изомерам, таутомерам, оптическим изомерам и метаболитам (например, фармацевтически приемлемым солям), в частности N-оксидам третичных аминов, деметилированных аминов и N-окисленными гетероароматическим кольцам.

В некоторых вариантах воплощения изобретения, предусматривается, что соединение формулы (I) не может представлять собой N-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-метанамин.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), где:

----- представляет собой простую связь или двойную связь;

m имеет значение 1;

n имеет значение 1;

R^0 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

(b) C_{1-6} -алкил,

(c) C_{3-7} -циклоалкил,

(d) гидроксигруппа- C_{1-4} -алкил,

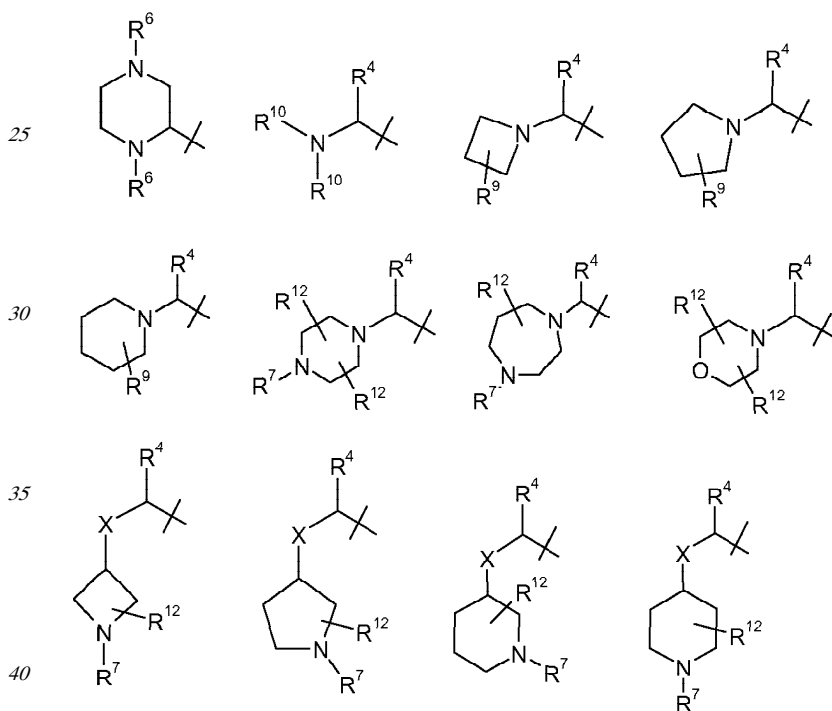
- (e) $-\text{COOR}^6$,
 (f) $-\text{CONR}^5\text{R}^5$,
 (g) $-\text{CO-R}^8$,
 (h) $-\text{CN}$,
 (i) арил и
 (j) гетероарил,

где в случае, когда R^0 представляет собой или включает гетероарильный или арильный остаток, каждый гетероарильный или арильный остаток, необязательно, может быть замещен в одном или нескольких (например, 1-5, 1-4, 1-3, 1-2 или 1) положениях заместителем, независимо выбранным из следующих:

- (a) галоген,
 (b) C_{1-4} -алкил,
 (c) C_{1-4} -алкилтио,
 (d) C_{1-4} -алкокси,
 (e) $-\text{CF}_3$,
 (f) $-\text{CN}$ и
 (g) гидроксиметил;

R^3 представляет собой группу, выбранную из следующих:

и



;

X , R^1 , R^2 , R^4 , R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{11} , и R^{12} имеют значения, определенные для формулы (I).

Предпочтительно, когда в формуле (I) X представляет собой $-\text{NR}^6$. Более предпочтительно, X представляет собой $-\text{NR}^6$, где R^6 представляет собой H .

Также предпочтительно, когда в формуле (I):

----- представляет собой двойную связь;

R^0 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,
 (b) C_{1-6} -алкил,
 (c) C_{3-7} -циклоалкил,

(d) гидрокси- C_{1-4} -алкил,

(e) $-CO-R^8$,

(f) $-CN$,

(g) арил и

(h) гетероарил,

где любой гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо замещен в или нескольких положениях заместителем, выбранным из следующих:

(a) галоген,

(b) C_{1-4} -алкил,

(c) C_{1-4} -алкилтио,

(d) C_{1-4} -алкокси,

(e) $-CF_3$,

(f) $-CN$ и

(g) гидроксиметил;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) арил,

(b) гетероарил,

где любой гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из следующих:

(a) галоген,

(b) C_{1-6} -алкил,

(c) фтор- C_{1-6} -алкил,

(d) C_{3-7} -циклоалкил,

(e) C_{2-6} -алкенил,

(f) фтор- C_{2-6} -алкенил,

(g) этинил,

(h) гидрокси- C_{1-4} -алкил,

(i) гидрокси,

(j) C_{1-6} -алкокси,

(k) фтор- C_{1-6} -алкокси,

(l) $-SCF_3$,

(m) $-SCF_2H$,

(n) $-SO_2NR^5R^5$,

(o) $-S(O)_eR^8$, где e имеет значение 0, 1 или 2,

(p) $-CN$,

(q) $-NR^5R^5$,

(r) $-NHSO_2R^8$,

(s) $-NR^6COR^8$,

(o) $-NO_2$,

(u) $-CONR^5R^5$ и

(v) $-C(=O)R^8$;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

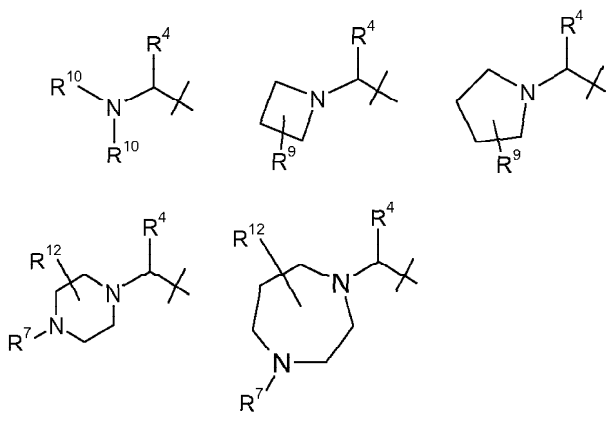
(a) водород,

(b) галоген,

(c) C_{1-6} -алкил,

- (d) C₃₋₇-циклоалкил,
 (e) гидрокси-C₁₋₄-алкил,
 (f) гидрокси,
 (g) C₁₋₆-алкокси,
 (h) -SCF₃,
 (i) -SCF₂H,
 (j) -SO₂NR⁵R⁵,
 (k) -S(O)_eR⁸, где e имеет значение 0, 1, 2 или 3,
 (l) -CN,
 (m) -NR⁵R⁵,
 (n) -NHSO₂R⁸,
 (o) -NR⁶COR⁸,
 (p) -CONR⁵R⁵,
 (q) -OCONR⁵R⁵,
 (r) -C(=O)R⁸ и
 (s) -OR¹¹;

R³ представляет собой группу, выбранную из следующих:



R⁴ представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,
 (b) C₁₋₄-алкил и
 (c) гидрокси-C₁₋₄-алкил;

R⁵, каждый независимо, выбран из следующих:

- (a) водород и
 (b) C₁₋₃-алкил,

или две группы R⁵ вместе с атомом азота, с которым они связаны, образуют гетероциклическое кольцо;

R⁶, каждый независимо, выбран из следующих:

- (a) водород,
 (b) метил и
 (c) этил;

R⁷ выбран из следующих:

- (a) водород,
 (b) C₁₋₄-алкил,
 (c) 2-цианоэтил,
 (d) 2-гидроксиэтил,

- (e) C₃₋₄-алкенил,
- (f) C₃₋₇-циклоалкил,
- (h) C₃₋₄-циклоалкил-C₁₋₄-алкил и
- (i) C₁₋₄-алкокси-C₂₋₄-алкил;

R⁸, каждый независимо, выбран из следующих:

- (a) C₁₋₃-алкил,
- (b) C₃₋₇-циклоалкил,
- (c) арил и

(d) гетероарил,

где любой гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из следующих:

- (a) фтор,
- (b) хлор
- (c) бром,
- (d) C₁₋₄-алкил,
- (e) C₁₋₄-алкилтио,
- (f) C₁₋₄-алкокси,
- (g) -CF₃,
- (h) -CN и
- (i) гидроксиметил;

R⁹ выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) C₁₋₄-алкил,
- (c) -NR⁶R⁶, при условии, что указанная группа -NR⁶R⁶ не связана с атомом

углерода, смежным с кольцевым атомом азота,

(d) гидроксигруппа, при условии, что указанная гидроксигруппа не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота, и

(e) гидроксиметил;

R¹⁰, каждый независимо, выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) гидроксигруппа-C₂₋₄-алкил,
- (c) C₁₋₃-алкокси-C₂₋₄-алкил,
- (d) C₁₋₄-алкил

(e) циклопропил и

(f) циклобутил;

R¹¹ выбран из следующих:

(a) -CH₂CN

(b) бензил;

R¹², каждый независимо, выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) C₁₋₂-алкил и
- (c) гидроксигруппа-C₁₋₂-алкил.

Кроме того, предпочтительно, когда в формуле (I):

--- представляет собой двойную связь;

R⁰ представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,

- (b) метил и
(c) гидроксиметил;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) арил и
(b) гетероарил;

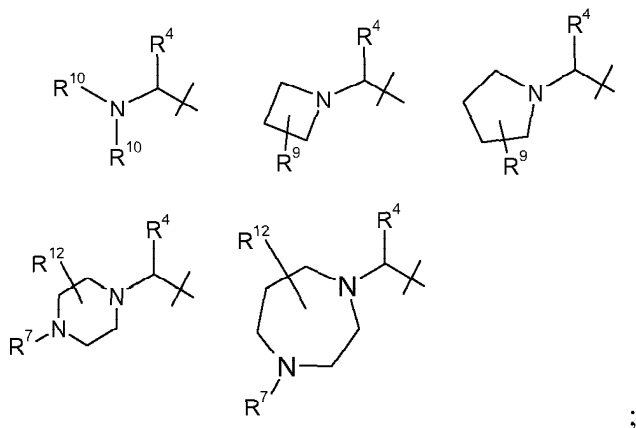
где любой гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из следующих:

- (a) галоген,
(b) метил,
(c) трифторметил,
(d) метокси,
(e) трет-бутил и
(f) -CN;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,
(b) фтор,
(c) хлор,
(d) бром,
(e) гидрокси,
(f) метокси,
(g) этокси,
(h) изопропокси,
(i) -OCON(Me)₂ и
(j) -OR¹¹;

R^3 представляет собой группу, выбранную из следующих:



R^4 представляет собой водород;

R^7 выбран из следующих:

- (a) водород,
(b) метил,
(c) н-пропил,
(d) изопропил и
(e) 2-метоксиэтил;

R^9 выбран из следующих:

- (a) водород,
(b) метил,

(с) $-NH_2$, при условии, что указанная группа $-NH_2$ не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота,

(d) гидрокси, при условии, что указанная гидроксигруппа не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота, и

(e) гидроксиметил;

R^{10} , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил,

(c) этил,

(d) изопропил,

(e) 2-гидроксиэтил,

(f) 2-метоксиэтил

(g) циклопропил и

(h) циклобутил;

R^{11} выбран из следующих:

(a) $-CH_2CN$,

(b) бензил;

R^{12} , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил и

(c) гидроксиметил.

В более предпочтительных соединениях формулы (I):

----- представляет собой двойную связь;

R^0 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

(b) метил и

(c) гидроксиметил;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) фенил,

(b) пиридил и

(c) 2-тиенил,

где любой гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из следующих:

(a) хлор,

(b) фтор,

(c) метил,

(d) трифторметил,

(e) метокси и

(f) $-CN$;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

(b) фтор,

(c) гидрокси,

(d) метокси,

(e) этокси,

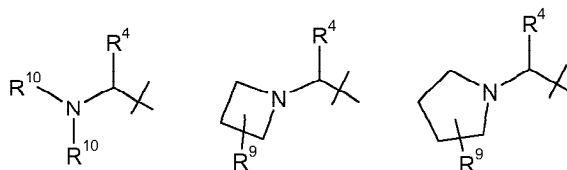
(f) изопропокси,

(g) $-\text{OCON}(\text{Me})_2$ и

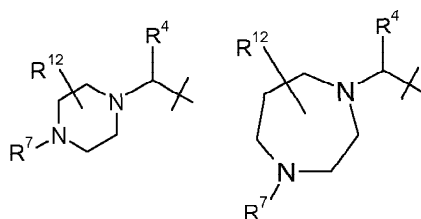
(h) $-\text{OR}^{11}$;

R^3 представляет собой группу, выбранную из следующих:

5



10



15

;

R^4 представляет собой водород;

R^7 выбран из следующих:

20

(a) водород,

(b) метил,

(c) н-пропил,

(d) изопропил и

(e) 2-метоксиэтил;

25

R^9 выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил,

(c) $-\text{NH}_2$, при условии, что указанная группа $-\text{NH}_2$ не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота,

30

(d) гидрокси, при условии, что указанная гидроксигруппа не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота, и

(e) гидроксиметил;

R^{10} , каждый независимо, выбран из следующих:

35

(a) водород,

(b) метил,

(c) этил,

(d) изопропил,

40

(e) 2-гидроксиэтил,

(f) 2-метоксиэтил; и

R^{11} выбран из следующих:

(a) $-\text{CH}_2\text{CN}$,

(b) бензил;

45

R^{12} , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил и

(c) гидроксиметил.

50

Другие предпочтительные соединения формулы (I) представляют собой такие, где R^1 выбран из группы, состоящей из следующих

(a) хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазолил, предпочтительно 6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил,

(b) 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепинил, предпочтительно 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин-7-ил,

(c) 2,1,3-бензотиадиазолил, предпочтительно 2,1,3-бензотиадиазол-4-ил,

(d) трифторметоксифенил, предпочтительно 4-трифторметоксифенил,

(e) метил-1-бензотиенил, предпочтительно 5-метил-1-бензотиен-2-ил,

(f) диметил-1H-имидазолил, предпочтительно 1,2-диметил-1H-имидазол-4-ил,

(g) хинолинил, предпочтительно хинолин-8-ил,

(h) [метил(трифторметил)-1H-пиразолил]тиенил, предпочтительно 5-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-2-тиенил,

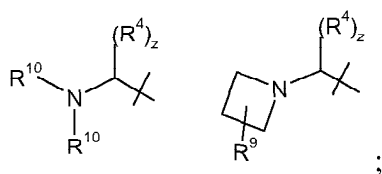
(i) 1-нафтил,

(j) 2-нафтил и

(k) метил; и каждый из R^0 и R^2-R^{12} , независимо друг от друга, могут иметь значения, определенные выше или ниже в настоящей заявке.

Также предпочтительными являются соединения формулы (I), где:

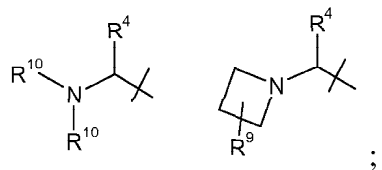
R^3 представляет собой группу, выбранную из следующих:



где z , R^4 , R^9 и R^{10} имеют значения, определенные для формулы (I).

Кроме того, предпочтительными являются соединения формулы (I), где

R^3 представляет собой группу, выбранную из следующих:



R^4 представляет собой водород или метил;

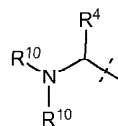
R^9 представляет собой водород,

R^{10} , каждый независимо, выбран из следующих:

(a) водород и

(b) метил.

Предпочтительно, R^3 представляет собой



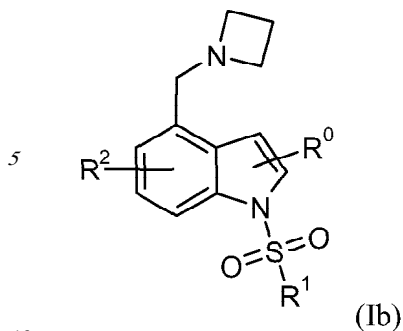
представляет собой водород или метил; и

R^{10} , каждый, независимо выбран из следующих:

(a) водород и

(b) метил.

Один предпочтительный подкласс соединений представлен соединениями формулы (Ib):



где:

R^0 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- 15 (a) водород,
(b) метил и
(c) гидроксиметил;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- 20 (a) фенил,
(b) 2-нафтил,
(c) 2-тиенил и
(d) 6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил,

где любой гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо
замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из
следующих:

- 25 (a) хлор,
(b) фтор,
(c) бром,
(d) метил,
30 (e) трифторметил,
(f) метокси и
(g) -CN;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- 35 (a) водород,
(b) фтор,
(c) гидроксид,
(d) метокси,
(e) этокси,
40 (f) изопропокси,
(g) -OCON(Me)₂ и
(h) -OR¹¹.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), где:

45 представляет собой простую связь;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- 50 (a) фенил,
(b) пиридил и
(c) 2-тиенил,

где любой гетероарильный или арильный остаток, необязательно, независимо
замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из
следующих:

- (a) хлор,
 (b) фтор,
 (c) метил,
 (d) трифторметил,
 (e) метокси, и
 (f) -CN;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,
 (b) фтор,
 (c) гидроксигруппа,
 (d) метокси,
 (e) этокси,
 (f) изопропокси,
 (g) -OCON(Me)₂ и
 (h) -OR¹¹; и

R^{11} выбран из следующих:

- (a) -CH₂CN и
 (b) бензил.

Предпочтительные соединения включают:

- 1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пирролидин-3-амин,
 1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пирролидин-3-амин,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 4-[(4-Метил-1,4-диазепан-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 4-[(4-Изопропилпиперазин-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-пропилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 N-({1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)пиперидин-4-амин,
 1-Изопропил-N-({1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)пиперидин-4-амин,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(2-метилпирролидин-1-ил)метил]-1H-индол,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)индолин,
 ({1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-фторфенил)сульфонил]-1H-индол,
 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,

({1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 5 1-({1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)пирролидин-3-ол,
 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 2-[Метил({1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)амино]этанол,
 N,N-Диметил-1-{1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метанамина,
 10 4-(Пиперазин-1-илметил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол,
 ((2R)-1-[(1-{[3-(Трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-ил)метил]
 пирролидин-2-ил}метанол,
 4-(Пирролидин-1-илметил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол,
 2-{Метил[(1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-ил)метил]амино}
 15 этанол,
 N,N-Диметил-1-(1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-ил)метанамина,
 4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол,
 N-Этил-N-{[1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}этанамина,
 20 4-(Пирролидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол,
 4-[(4-Пропилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол,
 N,N-Диметил-1-[1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина,
 4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол,
 N,N-Диметил-1-[1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина,
 25 1-(Пиридин-3-илсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 N,N-Диметил-1-[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина,
 3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 30 3-Метил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 N,N-Диметил-1-[3-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина,
 6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 {[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 35 6-Метокси-4-{[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 6-Метокси-4-{[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 6-Метокси-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 40 6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 2-[[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил](метил)аминоэтанол,
 6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 6-Фтор-4-{[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 45 6-Фтор-4-{[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 2-[[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил](метил)аминоэтанол,
 {[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 50 6-Фтор-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-6-ил диметилкарбамат,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ол,
 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,

6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1Н-индол,

1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

2-[[6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-1-ил]сульфонил]бензонитрил,

((1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил)метил)амин,

N-((1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил)метил)этанамина,

7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

2-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

Метил 4-[[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]пиперазин-2-карбоксилат,

(4-[[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]пиперазин-2-ил)метанол,

(2-Метоксиэтил)[[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]амин,

N-[[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]пропан-2-амин,

4-[[4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил]метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,

((2R)-1-[[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]пирролидин-2-ил)метанол,

4-(Азетидин-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,

Этил 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилат,

5-Метокси-N-метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамида,

N-Этил-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамида,

5-Этокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-N-(2-тиенилметил)-1Н-индол-2-карбоксамида,

4-(Азетидин-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,

1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-5-ол,

1-(Фенилсульфонил)-4-пиперазин-2-ил-1Н-индол,

4-(1,4-Диметилпиперазин-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,

[7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил](пиперазин-1-ил)ацетонитрил,

4-(Азетидин-1-илметил)-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,

{[1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-5-ил]окси}ацетонитрил,

5-Изопропокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

5-(Бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

4-[[2-Гидроксиэтил](метил)амино]метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,

4-[[3-Гидрокси-1-пирролидин-1-ил]метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,

1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанол,

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

5-Этокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

1-Фенил-N-[[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]метанамина,

N-[[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]циклопропанамина,

{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламина,

N-[[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]циклобутанамина,

N-[[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]-N-метилциклобутанамина,

1-[[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]азетидин-3-ол,

4-(Азетидин-1-илметил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,

4-[[4-(Азетидин-1-илметил)-1Н-индол-1-ил]сульфонил]бензонитрил,

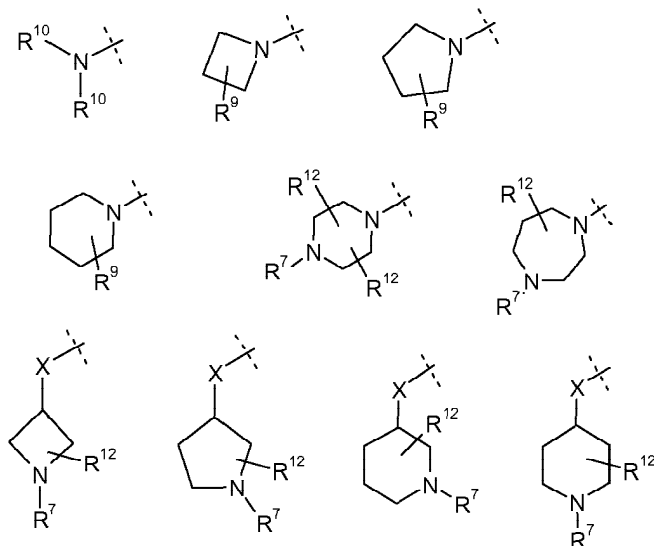
2-((2S)-1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}азетидин-2-ил)пропан-2-ол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-2-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-(2-нафтилсульфонил)-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(4-трет-бутилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-{[2-(трифторметил)фенил]-сульфонил}-1H-индол,
 3-{[4-(Азетидин-1-илметил)-1H-индол-1-ил]сульфонил}-бензонитрил,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-{[4-бром-2-(трифторметил)фенил]-сульфонил}-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-1H-индол,
 [(5-Метокси-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-ил)метил]диметиламин,
 4-(Азетидин-1-илметил)-7-(бензилокси)-1-(метилсульфонил)-1H-индол,
 ({1-[(6-Хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 4-[(Диметиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол,
 {[5-Этоксид-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 {[5-Этоксид-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 {[5-Этоксид-1-(1-нафтилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 {[5-Этоксид-1-(2-нафтилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 ({1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-этоксид-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 ({1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-5-этоксид-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 ({5-Метокси-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 ({1-[(2,3-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 {[5-Этоксид-1-(хинолин-8-илсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 {[5-Этоксид-1-({5-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-2-тиенил}сульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 ({1-[(2,5-Дихлорфенил)сульфонил]-5-этоксид-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 ({5-Этоксид-1-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин,
 1-[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]-N-метилметанамина,
 ({1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)метиламина,
 4-[(Диметиламино)метил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол,
 1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамина,
 6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-5-ол,
 6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 4-{[Этил(метил)амино]метил}-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол,
 N-{[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}-N-метилэтанамин,
 6-Фтор-4-[(метиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол,
 {[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}метиламина,

- 1-{5-Метокси-1-[(4-метоксифенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{1-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин,
- 1-{1-[(2,5-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-(1-{[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-
диметилметанамин,
- 1-[5-Метокси-1-(хиолин-8-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин,
- 1-{1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин,
- 1-{1-[(2-Хлор-6-метилфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{1-[(3-Хлор-4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{5-Метокси-1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин,
- 2-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1Н-индол-1-ил}сульфонил)бензонитрил,
- 1-{1-[(2,6-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{1-[(1,2-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{5-Метокси-1-[(5-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{5-Метокси-1-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{1-[(2,4-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-{1-[(5-Бром-2-метоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-[1-(2,1,3-Бензотиадиазол-4-илсульфонил)-5-метокси-1Н-индол-4-ил]-N,N-
диметилметанамин,
- 1-[1-(3,4-Дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-7-илсульфонил)-5-метокси-1Н-индол-4-
ил]-N,N-диметилметанамин,
- 1-{1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
диметилметанамин,
- 1-(5-Метокси-1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)-N,N-
диметилметанамин,
- 1-(5-Метокси-1-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)-N,N-
диметилметанамин,
- 3-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1Н-индол-1-ил}сульфонил)бензонитрил,
- 1-[5-Метокси-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин,
- Метил {1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин,
- {1-[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин,
- Диметил {1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин,
- 4-(Азетидин-1-илметил)-2,3-дихлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин,
- 4-[(диметиламино)метил]-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
- 1-[5,6-диметокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин,
- {[3-хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин,
- {[3-хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}метиламин,

{[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}амин,
 6-фтор-4-[1-(метиламино)этил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол,
 4-[1-(диметиламино)этил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол,
 {1-[6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]этил}метиламин и
 {1-[6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]этил}диметиламин
 и их фармацевтически приемлемые соли.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I) по настоящему изобретению, который включает:

- а) взаимодействие 4-метил-1- R^1 -замещенного сульфонила-1H-индола с N-бромсукцинимидом;
- б) взаимодействие продукта со стадии а) с группами, выбранными из следующих:

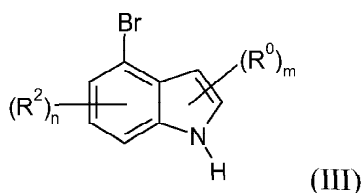


где группы R^1 , R^7 , R^9 , R^{10} , R^{12} и X имеют значения, определенные для формулы (I), или их соль или защищенным производным;

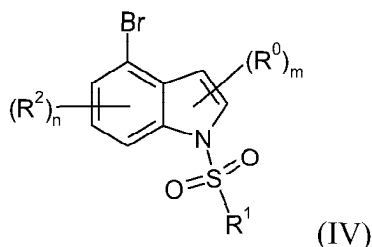
и, необязательно, затем образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), где ----- представляет собой двойную связь, который включает:

- аа) взаимодействие 4-броминдольного производного формулы (III)

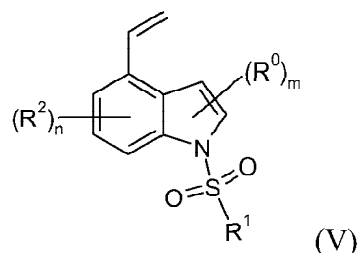


где m, n, R^0 и R^2 имеют значения, определенные выше, с сульфонилхлоридом формулы $R^1\text{SO}_2\text{Cl}$, где R^1 имеет значения, определенные выше, с получением соединения формулы (IV)



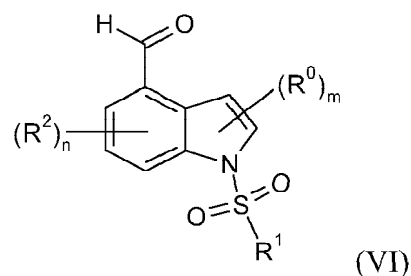
где R^0 , R^1 и R^2 имеют значения, определенные выше;

10 bb) взаимодействие соединения формулы (IV) с трибутил(винил)станнаном в присутствии палладиевого комплекса, такого как бис(трифенилфосфин)палладий(II) диацетат $[Pd(PPh_3)_2OAc_2]$, в качестве катализатора, с получением соединения формулы (V)



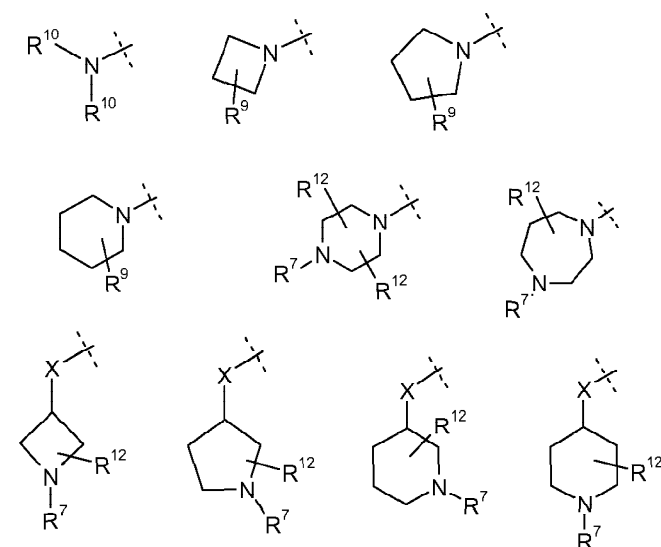
где m , n , R^0 , R^1 и R^2 имеют значения, определенные выше;

25 cc) взаимодействие соединения формулы (V) с тетроксидом осмия (OsO_4) и периодатом натрия с получением альдегидного производного формулы (VI)



где m , n , R^0 , R^1 и R^2 имеют значения, определенные выше;

35 dd) взаимодействие соединения формулы (VI) с подходящим амином, выбранным из следующих:

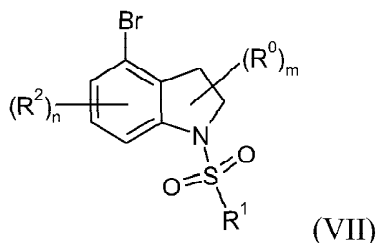


где X представляет собой NR^6 , и R^6 , R^7 , R^9 , R^{10} и R^{12} имеют значения, определенные

выше, или его солью или защищенным производным, в присутствии подходящего восстановителя, такого как NaBH_4 , NaBH_3CN или триацетоксиборогидрид натрия $[\text{NaB}(\text{OAc})_3]\text{H}$, с получением соединения формулы (I), где ----- представляет собой двойную связь; и, необязательно, затем образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу получения соединения формулы (I), где ----- представляет собой простую связь, который включает:

aaa) взаимодействие соединения формулы (IV) с восстановителем, таким как NaBH_3CN , в трифторуксусной кислоте (TFA) с получением соединения формулы (VII)



где R^0 , R^1 и R^2 имеют значения, определенные выше;

bbb) взаимодействие соединения формулы (VII) в соответствии со стадиями bb)-dd), описанными выше, с получением соединения формулы (I), где ----- представляет собой простую связь; и, необязательно, затем образование фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

Реакции, используемые в способах, описанных выше, можно осуществить с использованием традиционных способов и реагентов, которые известны специалистам в данной области и/или проиллюстрированы в настоящей заявке. Необходимые исходные вещества для получения соединений, описанных в настоящей заявке, либо известны из уровня техники, либо могут быть получены аналогично получению известных соединений, и/или могут быть получены, как описано в настоящей заявке.

На реакционной стадии aa) реакцию можно осуществить в присутствии основания, такого как гидроксид щелочного металла, такой как, например, водный раствор гидроксида натрия, и катализатора фазового переноса, такого как гидросульфат тетрабутиламмония, в растворителе, таком как дихлорметан. См., например: Liebigs Ann. Chem. 1986, 2065-2080.

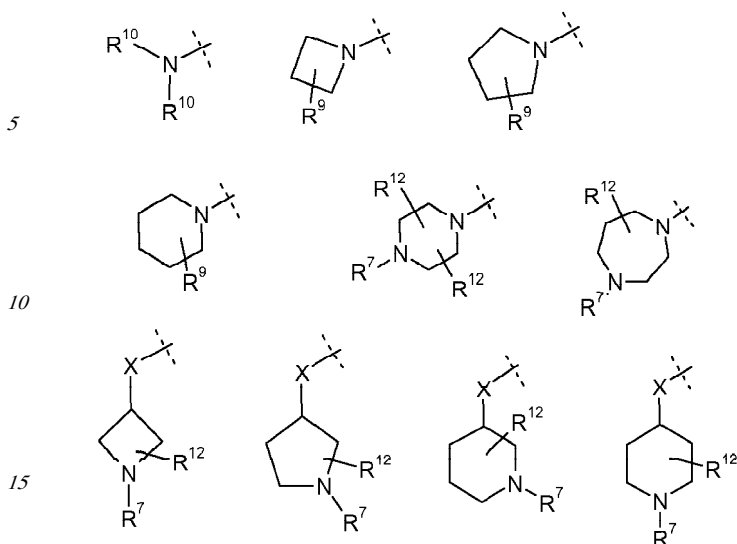
На реакционной стадии bb) палладий-катализируемую реакцию перекрестного связывания (связывание по методу Stille) можно осуществить в растворителе, таком как толуол или ацетонитрил. Реакцию, необязательно, можно осуществлять в условиях микроволнового воздействия.

На реакционной стадии cc) окислительное расщепление алкена до альдегидной функциональной группы можно осуществить с использованием условий, описанных в Org. Lett. 2004. 6, 3217-3219. Алкен обрабатывают тетроксидом осмия/периодатом натрия в смеси полярных растворителей, таких как диоксан и вода, в присутствии основания, такого как 2,6-лутидин.

На реакционной стадии dd) реакцию можно осуществить с использованием стандартных способов для восстановительного аминирования. См., например: J Med. Chem. 2005, 48, 1745-1758 (получение соединения 68, описанное в этом документе) и J Org. Chem. 1996. 61, 3849-3862. Кроме того, реакцию, необязательно, можно осуществить в условиях микроволнового воздействия.

Реакционную стадию aaa) можно осуществить, как описано, например, в Tetrahedron Lett. 1989, 30, 6833-6836.

В случае, когда взаимодействующий амин, соответствующий группе, выбранной из



на стадии b) или dd), не содержит дополнительные атомы азота первичного или вторичного амина, подходящая защитная группа, такая как трет-бутоксикарбонил (t-BOC), может быть введена до начала взаимодействия в целях предотвращения нежелательных взаимодействий по таким азотам первичного или вторичного амина. Примеры N-защищенных аминов, содержащих более одного реакционноспособного атома азота, включают N-трет-бутоксикарбонилпиперазин и трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат. Указанную защитную группу можно отщепить, когда она больше не является необходимой для получения соединения формулы (I). Реакционные условия для удаления указанной защитной группы зависят от выбора и характеристик этой группы. Так, например, трет-бутоксикарбонил можно удалить посредством обработки подходящей кислотой. Методы использования защитных групп (введение и удаление защиты) известны из уровня техники и описаны, например, в T.W. Greene and P.G.M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Ed., John Wiley & Sons (1999).

Полученное соединение формулы (I) может быть преобразовано в другое соединение формулы (I) способами, хорошо известными из уровня техники. Например, соединение формулы (I), где R² выбран из C₁₋₄-алкокси, может быть преобразовано в другое соединение формулы (I), где R представляет собой гидроксигруппу, стандартными, известными из литературы способами для отщепления простых эфиров. Реакционные условия могут быть такими, как описано в Примере 70.

Другой пример включает преобразование соединения формулы (I), где R² выбран из гидроксигруппы, в другое соединение формулы (I), где R² выбран из -CONR⁵R⁵, где R⁵ имеет значения, определенные выше, путем взаимодействия с подходящим карбамоилхлоридным производным формулы ClCONR⁵R⁵. Реакционные условия могут быть такими, как описано в Примере 69.

Более того, соединение формулы (I), где R¹ представляет собой необязательно замещенный арил, может быть преобразовано в другое соединение формулы (I), где R¹ представляет собой другой необязательно замещенный арил. Реакционные условия могут быть такими, как описано в Промежуточном соединении 40 и Примере 73.

Соединения формулы (III) являются коммерчески доступными, могут быть получены с использованием процедур, описанных в настоящей заявке, или аналогичными способами, либо в соответствии с известными способами.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к применению соединений Формулы (I) и Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, в терапии, например, для использования в лечении или профилактики связанных с 5-HT₆ рецептором расстройств или для достижения снижения массы тела и/или прибавки массы тела.

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает соединение, указанное выше, в качестве активного ингредиента, в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем, например, для применения в лечении или профилактики связанных с 5-HT₆ рецептором расстройств или для достижения снижения массы тела и/или прибавки массы тела.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения человека или животного, страдающего от связанного с 5-HT₆ рецептором расстройства или для достижения снижения массы тела и/или прибавки массы тела у человека или животного. При этом способ может включать введение субъекту (например, человеку или животному, собаке, кошке, лошади, корове), нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения человека или животного, страдающего от связанных с 5-HT₆ рецептором расстройств, который включает введение субъекту (например, человеку или животному, собаке, кошке, лошади, корове), нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли.

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к способу снижения массы тела и/или снижения прибавки массы тела у человека или животного, который включает введение субъекту (например, человеку или животному, собаке, кошке, лошади, корове), нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли. Субъект может представлять собой страдающего излишним весом или ожирением субъекта. В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект может иметь показатель массы тела (BMI) от около 18,5 кг/м² до около 39,9 кг/м² (например, от около 18,5 кг/м² до около 24,9 кг/м²; от около 25,0 кг/м² до около 29,9 кг/м²; от около 30,0 кг/м² до около 34,9 кг/м²; от около 35,0 кг/м² до около 39,9 кг/м²). В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект может иметь BMI равный или больше чем около 40 кг/м². В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект может иметь окружность талии равную или больше чем около 35 дюймов (88,9 см) (например, окружность талии равную или больше чем около 40 дюймов (101,6 см)). В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект может представлять собой субъекта женского рода, имеющего окружность талии равную или больше чем около 35 дюймов (88,9 см). В некоторых вариантах воплощения изобретения, субъект может представлять собой субъекта мужского рода, имеющего окружность талии равную или больше чем около 40 дюймов (101,6 см). В некоторых вариантах воплощения изобретения субъект может иметь любую комбинацию BMI и окружности талии, описанных в настоящей заявке (например, и без ограничения, субъект может иметь BMI от около 18,5 кг/м² до около 24,9 кг/м² и окружность талии равную или

больше чем около 35 дюймов (88,9 см) (например, окружность талии равную или больше чем около 40 дюймов (101,6 см)). Измерения ВМІ и окружности талии можно осуществить в соответствии со способами, описанными, например, в Aronne, L.J. Obesity Research 2002, 10, 105 S (Aronne). Идентификацию страдающих излишним весом или ожирением субъектов также можно осуществить с использованием других показателей, таких как описанные в Aronne.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения диабета типа II у человека или животного, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту (например, человеку или животному, собаке, кошке, лошади, корове), нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения расстройства центральной нервной системы у человека или животного, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту (например, человеку или животному, собаке, кошке, лошади, корове), нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли. Расстройство центральной нервной системы может представлять собой, например, беспокойство, депрессию, приступы паники, расстройства памяти, расстройства познавательной способности, эпилепсию, расстройства сна, мигрень, анорексию, булимию, расстройства, связанные с перееданием, обсессивно-компульсивные расстройства, психозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорею Гентингтона, шизофрению, расстройство дефицита внимания/гиперактивности или синдром отмены лекарственных средств при злоупотреблении ими.

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения боли у человека или животного, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту (например, человеку или животному, собаке, кошке, лошади, корове), нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу лечения нейродегенеративного расстройства у человека или животного, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту (например, человеку или животному, собаке, кошке, лошади, корове), нуждающемуся в этом, эффективного количества одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли. Нейродегенеративное расстройство может представлять собой, например, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона или хорею Гентингтона.

В другом аспекте, настоящее изобретение относится к способу улучшения внешнего вида млекопитающего (нуждающегося в этом), который включает пероральное введение указанному млекопитающему одного или нескольких соединений любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, их солей или композиций, содержащих такие соединения или соли, в дозе, эффективной для снижения аппетита. Способ может включать повторное введение дозы вплоть до достижения косметически благоприятной потери массы тела. Способы, описанные в настоящей заявке, также могут включать стадию определения, что субъект нуждается в лечении связанного с 5-HT₆ рецептором расстройства, или что необходимо

достижение снижения массы и/или прибавки массы тела. Идентификация субъекта, нуждающегося в таком лечении, зависит от оценки субъекта или специалиста в области здравоохранения и может быть субъективной (например, мнение) или объективной (например, измерения посредством испытаний или диагностических методов).

Следующим объектом настоящего изобретения является способ профилактики связанного с 5-HT₆ рецептором расстройства или достижения снижения массы тела и/или прибавки массы тела, который включает введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения, указанного выше.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к способу модуляции активности 5-HT₆ рецептора. Такие способы могут включать контактирование 5-HT₆ рецептора с одним или несколькими соединениями любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанными в настоящей заявке, их солями или композициями, содержащими такие соединения или соли (например, введение субъекту, нуждающемуся в таком лечении, эффективного количества соединения, указанного выше).

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к применению соединения любой из Формулы (I) или Формулы (Ib), описанных в настоящей заявке, для получения лекарственного средства для применения для профилактики или лечения связанного с 5-HT₆ рецептором расстройства или для достижения снижения массы и/или прибавки массы тела.

Соединения, указанные выше, могут быть агонистами, частичными агонистами или антагонистами 5-HT₆ рецептора. Предпочтительно, соединения действуют как частичные агонисты или антагонисты в отношении 5-HT₆ рецептора. Более предпочтительно, соединения действуют как антагонисты в отношении 5-HT₆ рецептора. Примеры связанных с 5-HT₆ рецептором расстройств включают ожирение; диабет типа II; расстройства центральной нервной системы, такие как беспокойство, депрессия, приступы паники, расстройства памяти, расстройства познавательной способности, эпилепсия, расстройства сна, мигрень, анорексия, булимия, расстройства, связанные с перееданием, обсессивно-компульсивные расстройства, психозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, шизофрения, расстройство дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), синдром отмены лекарственных средств при злоупотреблении ими (например, зависимость от кокаина, амфетамина и/или никотина), нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся нарушением роста нервных клеток, и боль.

Соединения и композиции являются полезными для лечения заболеваний или для достижения снижения массы тела и/или прибавки массы тела. Такие заболевания включают ожирение; диабет типа II; расстройства центральной нервной системы, такие как беспокойство, депрессия, приступы паники, расстройства памяти, расстройства познавательной способности, эпилепсия, расстройства сна, мигрень, анорексия, булимия, расстройства, связанные с перееданием, обсессивно-компульсивные расстройства, психозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, шизофрению, расстройство дефицита внимания/гиперактивности (ADHD), синдром отмены лекарственных средств при злоупотреблении ими (например, зависимость от кокаина, амфетамина и/или никотина), нейродегенеративные заболевания, характеризующиеся нарушением роста нервных клеток, и боль.

В одном аспекте, настоящее изобретение относится к косметическому применению

соединений формулы (I), описанных в настоящей заявке, например, чтобы вызвать потерю веса, а также косметическим композициям, содержащим указанные соединения в качестве активного ингредиента, в сочетании с косметически приемлемым разбавителем или носителем. Изобретение, кроме того, обеспечивает не-
 5 терапевтический способ улучшения внешнего вида здоровых, не страдающих ожирением млекопитающих, включая человека, который включает пероральное введение указанному млекопитающему соединения формулы I, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически эффективной соли, в дозе, эффективной
 10 для снижения аппетита, (и повторение указанного введения вплоть до достижения косметически благоприятного снижения массы тела или прибавки массы тела).

Определения

Следующие определения применимы по всему тексту описания и прилагаемой формулы изобретения.

15 Если не утверждается или не указано иное, термин "C₁₋₆-алкил" означает линейную или разветвленную алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры указанного C₁₋₆-алкила включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, а также и пентил и гексил с линейной и
 20 разветвленной цепью. В качестве групп, являющихся частью диапазона, охватываемого "C₁₋₆-алкилом", предусматриваются все подгруппы в этих пределах, такие как C₁₋₅-алкил, C₁₋₄-алкил, C₁₋₃-алкил, C₁₋₂-алкил, C₂₋₆-алкил, C₂₋₅-алкил, C₂₋₄-алкил, C₂₋₃-алкил, C₃₋₆-алкил, C₄₋₅-алкил и т.д. Подобным образом, "арил-C₁₋₆-алкил" означает C₁₋₆-алкильную группу, замещенную одной или несколькими арильными
 25 группами. Если не указано иное, "фтор-C₁₋₆-алкил" означает C₁₋₆-алкильную группу, замещенную одним или несколькими атомами фтора. Примеры указанного фтор-C₁₋₆-алкила включают 2-фторэтил, фторметил, трифторметил и 2,2,2-трифторэтил.

30 Если не утверждается или не указано иное, термин "гидрокси-C₁₋₄-алкил" означает линейную или разветвленную алкильную группу, в которой атом водорода замещен группой OH. Примеры указанного гидрокси-C₁₋₄-алкила включают гидроксиметил, 2-гидроксиэтил, 2-гидроксипропил и 2-гидрокси-2-метилпропил.

35 Если не утверждается или не указано иное, термин "C₁₋₆-алкокси" означает линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода. Примеры указанного C₁₋₆-алкокси включают метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси, а также пентокси и гексокси с линейной и разветвленной цепью. В качестве групп, являющихся частью
 40 диапазона, охватываемого "C₁₋₆-алкокси" предусматриваются все подгруппы в этих пределах, такие как C₁₋₅-алкокси, C₁₋₄-алкокси, C₁₋₃-алкокси, C₁₋₂-алкокси, C₂₋₆-алкокси, C₂₋₅-алкокси, C₂₋₄-алкокси, C₂₋₃-алкокси, C₃₋₆-алкокси, C₄₋₅-алкокси и т.д.

45 Если не утверждается или не указано иное, "фтор-C₁₋₆-алкокси" означает C₁₋₆-алкоксигруппу, замещенную одним или несколькими атомами фтора. Примеры указанного фтор-C₁₋₆-алкокси включают трифторметокси, дифторметокси, монофторметокси, 2-фторэтокси, 2,2,2-трифторэтокси, и 1,1,2,2-тетрафторэтокси.

50 Если не утверждается или не указано иное, термин "C₁₋₄-алкокси-C₂₋₄-алкил" означает линейную или разветвленную алкоксигруппу, содержащую от 1 до 4 атомов углерода, связанную с алкильной группой, содержащей от 1 до 4 атомов углерода. Примеры указанного C₁₋₄-алкокси-C₂₋₄-алкила включают метоксиметил, этоксиметил, изопропоксиметил, н-бутоксиметил и трет-бутоксиметил. В качестве групп, являющихся частью диапазона, охватываемого "C₁₋₄-алкокси-C₂₋₄-алкилом",

предусматриваются все подгруппы в этих пределах, такие как C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкил, C_{1-4} -алкокси- C_{2-3} -алкил, C_{1-2} -алкокси- C_{2-3} -алкил, C_{2-4} -алкокси- C_{2-4} -алкил, C_{2-3} -алкокси- C_{2-4} -алкил, C_{2-4} -алкокси- C_{2-3} -алкил, и т.д.

5 Если не утверждается или не указано иное, термин " C_{2-6} -алкенил" означает линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода. Примеры указанного C_{2-6} -алкенила включают винил, аллил, 2,3-диметилалил, 1-бутенил, 1-пентенил и 1-гексенил. В качестве групп, являющихся частью диапазона, охватываемого " C_{2-6} -алкенилом", предусматриваются все
10 подгруппы в этих пределах, такие как C_{2-5} -алкенил, C_{2-4} -алкенил, C_{2-3} -алкенил, C_{3-6} -алкенил, C_{4-5} -алкенил и т.д. Подобным образом, "арил- C_{2-6} -алкенил" означает C_{2-6} -алкенильную группу, замещенную одной или несколькими арильными группами. Примеры указанного арил- C_{2-6} -алкенила включают стирил и циннамил.

15 Если не утверждается или не указано иное, термин "фтор- C_{2-6} -алкенил" означает линейную или разветвленную алкенильную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода, замещенную одним или несколькими атомами фтора. Примеры указанного фтор- C_{2-6} -алкенила включают 1-фторвинил, 1,2-дифторвинил, трифторвинил, и 2-фторпропенил.

20 Если не утверждается или не указано иное, термин " C_{3-4} -алкинил" означает линейную или разветвленную алкинильную группу, содержащую от 3 до 4 атомов углерода. Примеры указанного C_{3-4} -алкинила включают 1-пропинил, 2-пропинил, 1-бутинил и 2-бутинил.

25 Если не утверждается или не указано иное, термин " C_{3-7} -циклоалкил" означает циклическую алкильную группу с размером кольца от 3 до 7 атомов углерода. Примеры указанного циклоалкила включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, метилциклогексил, и циклогептил. В качестве групп, являющихся частью диапазона, охватываемого " C_{3-7} -циклоалкил", предусматриваются все подгруппы в
30 этих пределах, такие как C_{3-6} -циклоалкил, C_{3-5} -циклоалкил, C_{3-4} -циклоалкил, C_{4-7} -циклоалкил, C_{4-6} -циклоалкил, C_{4-5} -циклоалкил, C_{5-7} -циклоалкил, C_{6-7} -циклоалкил и т.д.

Если не утверждается или не указано иное, термин "арил" относится к
35 углеводородной кольцевой системе, состоящей из одного, двух или трех колец, содержащей, по меньшей мере, одно ароматическое кольцо и содержащей от 6-14 атомов углерода. Примерами арилов являются фенил, пенталенил, инденил, инданил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1-нафтил, 2-нафтил, флуоренил и антрил. Арильные кольца, необязательно, могут быть замещенными. Подобным образом, фенокси относится к
40 фенильной группе, связанной с атомом кислорода.

Арильная группа может быть связана с остальной частью молекулы через любой доступный кольцевой атом углерода, независимо от того, находится ли такой кольцевой углерод в ароматическом кольце или частично насыщенном кольце.

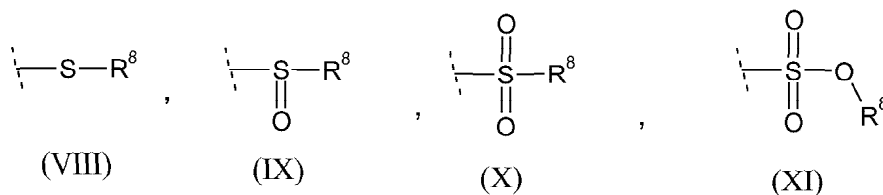
45 Термин "гетероарил" относится к моно- или бициклической ароматической кольцевой системе, при этом нужно, чтобы только одно кольцо было ароматическим, и указанная гетероарильная группа может быть связана с остальной частью молекулы через атом углерода или азота в любом кольце, содержащей от 5 до 10 кольцевых атомов (моно- или бициклических), в которой один или несколько кольцевых атомов
50 являются отличными от углерода, такие как азот, сера, кислород и селен. Примеры таких гетероарильных колец включают фурильную, пиррольную, тиенильную, оксазолильную, изоксазолильную, имидазолильную, тиазолильную, изотиазолильную, пиридиновую, пиримидиновую, пиазинульную, имидазотиазолильную,

хроманильную, хиназолинильную, индолильную, изоиндолильную, индолинильную, изоиндолинильную, индазолильную, пиразолильную, пиридазинильную, хинолинильную, изохинолинильную, бензофуранильную, дигидробензофуранильную, бензодиоксилильную, бензодиксинильную, бензотиенильную, бензимидазолильную, бензотиазолильную, бензотиадиазолильную, бензотриазолильную группы, имидазо[2,1-b][1,3]тиазолил и 3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепинил. Если бициклическое гетероарильное кольцо является замещенным, оно может быть замещено в любом кольце.

Если не утверждается или не указано иное, термин "гетероциклический" относится к не-ароматической (т.е. частично или полностью насыщенной) моно- или бициклической кольцевой системе, содержащей от 4 до 10 кольцевых атомов с, по меньшей мере, одним гетероатомом, таким как O, N или S, а остальные кольцевые атомы являются атомами углерода. Примеры гетероциклических групп включают пиперидиновую, тетрагидропиранильную, тетрагидрофуранильную, азепинильную, азетидинильную, пирролидинильную, морфолинильную, имидазолинильную, тиоморфолинильную, пиранильную, диоксанильную и пиперазинильную группы. Когда атом серы присутствует в гетероциклических группах, он, необязательно, может быть в окисленной форме (т.е. S=O или O=S=O).

Если не утверждается или не указано иное, термин "галоген" означает фтор, хлор, бром или иод.

Термин $-S(O)_eR^8$, где e имеет значение 0, 1, 2 или 3, имеет значение, проиллюстрированное формулами (VIII)-(XI):



"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее событие или обстоятельство может, но совсем не обязательно, иметь место, и что описание включает случаи, когда такое событие или обстоятельство имеет место, и случаи, когда этого не происходит.

"Фармацевтически приемлемый" означает полезный для получения фармацевтической композиции, которая, в основном, является безопасной, нетоксичной и не является нежелательной ни с биологической ни с какой-либо другой точки зрения, и включает значение "полезный для применения в ветеринарии, а также для фармацевтического применения для человека".

"Лечение", как это используется в настоящей заявке, включает профилактику указанного расстройства или состояния или облегчение или устранение расстройства, если оно было установлено.

"Эффективное количество" относится к количеству соединения, которое обеспечивает терапевтический эффект у субъекта, которого лечат. Терапевтический эффект может быть объективным (т.е. измеримым при помощи какого-либо испытания или маркера) или субъективным (т.е. субъект дает показания о его наличии или ощущает этот эффект).

Термин "пролекарственные формы" означает фармакологически приемлемое производное, такое как сложный эфир или амид, при этом в организме происходит биопреобразование такого производного с образованием активного лекарственного

вещества. В качестве ссылки см. Goodman and Gilman's, The Pharmacological basis of Therapeutics, 8th ed., Mc-Graw-Hill, Int. Ed. 1992, "Biotransformation of Drugs", p. 13-15; и "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action" by Richard B. Silverman. Chapter 8, p 352. (Academic Press, Inc. 1992. ISBN 0-12-643730-0).

В тексте используются следующие аббревиатуры:

CV означает коэффициент изменчивости,

DCM означает дихлорметан,

DMSO означает диметилсульфоксид,

EDTA означает этилендиаминтетрауксусную кислоту,

EGTA означает этиленбис(оксиэтиленнитрило)тетрауксусную кислоту,

ESI означает ионизацию электроспреем,

HEPES означает 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту,

ВЭЖХ означает высоко-эффективную жидкостную хроматографию,

ЛАН означает литийалюминийгидрид,

LSD означает лизергиновую кислоту, диэтиламид,

MeCN означает ацетонитрил,

SPA означает сцинтилляционный приближенный анализ,

ТФУ означает трифторуксусную кислоту,

ТГФ означает тетрагидрофуран,

УФ означает ультрафиолет

водн. означает водный

нас. означает насыщенный

кт. или к.т. означает комнатную температуру

deg означает градусы Цельсия

MeOH означает метанол

ТСХ означает тонкослойную хроматографию

экв. означает эквиваленты.

Все возможные изомерные формы (чистые энантиомеры, диастереомеры, таутомеры, рацемические смеси и неравные смеси двух энантиомеров) для описанных соединений включены в объем настоящего изобретения. Такие соединения также могут присутствовать в форме цис- или транс-, Е- или Z-изомеров по двойной связи.

Предусматриваются все изомерные формы.

Соединения формулы (I) можно использовать как таковые или, если это является подходящим, в виде их фармакологически приемлемых солей (кислотно- или основно-аддитивных солей). Предполагается, что фармакологически приемлемые аддитивные соли, упомянутые выше, включают терапевтически активные не-токсичные формы кислотно- и основно-аддитивных солей, которые могут образовывать соединения. Соединения, обладающие основными свойствами, могут быть преобразованы в их фармацевтически приемлемые кислотно-аддитивные соли при обработке формы основания подходящей кислотой. Примеры кислот включают неорганические кислоты, такие как хлористый водород, бромистый водород, иодистый водород, серная кислота, фосфорная кислота; и органические кислоты, такие как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропановая кислота, гидроксиуксусная кислота, молочная кислота, пирувиновая кислота, гликолевая кислота, малеиновая кислота, малоновая кислота, щавелевая кислота, бензолсульфоновая кислота, толуолсульфоновая кислота, метансульфоновая кислота, трифторуксусная кислота, фумаровая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота, винная кислота, лимонная кислота, салициловая кислота, п-аминосалициловая кислота, памовая кислота, бензойная кислота, аскорбиновая

кислота и т.п. Примеры основно-аддитивных солевых форм включают соли натрия, калия, кальция и соли с фармацевтически приемлемыми аминами, такими как, например, аммиак, алкиламины, бензатин, и аминокислотами, такими как, например, аргинин и лизин. Термин аддитивная соль, как он используется в настоящей заявке, также включает сольваты, которые могут образовывать соединения и их соли, такие как, например, гидраты, алкоголяты и т.п.

Для клинического применения, соединения по настоящему изобретению можно формулировать в фармацевтические композиции для перорального, ректального, парентерального или других способов введения. Фармацевтические композиции обычно получают путем смешивания активного вещества или его фармацевтически приемлемой соли с традиционными фармацевтическими эксципиентами. Примерами эксципиентов являются вода, желатин, аравийская камедь, лактоза, микрокристаллическая целлюлоза, крахмал, натрийкрахмалгликолят, кислый фосфорнокислый кальций, стеарат магния, тальк, коллоидный диоксид кремния и т.п. Такие композиции также могут содержать другие фармакологически активные вещества и традиционные добавки, такие как стабилизаторы, смачивающие вещества, эмульгаторы, отдушки, буферы и т.п. Обычно количество активных соединений составляет 0,1-95% в расчете на массу препарата, предпочтительно, 0,2-20%, в расчете на массу препарата, для парентерального применения и, более предпочтительно, 1-50%, в расчете на массу препарата, для перорального введения.

Уровень дозы и частота дозирования конкретного соединения варьируют в зависимости от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболическую стабильность и продолжительность действия такого соединения, возраст пациента, массу тела, общее состояние здоровья, пол, режим питания, путь и время введения, скорость выведения из организма, комбинацию лекарственных средств, тяжесть состояния, подлежащего лечению, и пациента, который проходит лечение. Ожидается, что полезные соединения должны иметь благоприятный эффект при их введении в пределах от около 0,001 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день (например, от около 0,01 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день, от около 0,1 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день; от около 1 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день; или от около 5 мг/кг/день до около 200 мг/кг/день; от около 0,001 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день; от около 0,01 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день, от около 0,1 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день; от около 1 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день; или от около 5 мг/кг/день до около 100 мг/кг/день; от около 0,001 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день; от около 0,01 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день, от около 0,1 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день; от около 1 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день; или от около 5 мг/кг/день до около 50 мг/кг/день). В некоторых вариантах воплощения изобретения, суточная доза может, например, находиться в пределах от около 0,001 мг до около 100 мг на килограмм массы тела, при введении в виде одной дозы или в виде нескольких доз, например, от около 0,01 мг до около 25 мг каждая. Обычно такую дозу вводят перорально, но также может быть выбрано и парентеральное введение.

Композиции затем могут быть получены известными способами, такими как гранулирование, прессование, микроинкапсулирование, нанесение покрытия с использованием спрея и т.д. Композиции могут быть получены традиционными способами в лекарственной форме, представляющей собой таблетки, капсулы, гранулы, порошки, сиропы, суспензии, суппозитории или репараты для инъекций. Жидкие композиции могут быть получены путем растворения или суспендирования

активного вещества в воде или других подходящих носителях. Таблетки и гранулы могут иметь покрытие, нанесенное традиционным способом.

В следующем аспекте, настоящее изобретение относится к способам получения соединений любой из формул, описанных в настоящей заявке, включающим
5 взаимодействие любого одного или нескольких соединений формул, описанных в настоящей заявке, включая любые способы, описанные в настоящей заявке. Соединения формулы (I), представленной выше, могут быть получены традиционными или аналогичными им способами.

10 Способы, описанные выше, можно осуществить для получения соединения по настоящему изобретению в форме свободного основания или в виде кислотно-аддитивной соли. Фармацевтически приемлемую кислотно-аддитивную соль можно получить путем растворения свободного основания в подходящем органическом растворителе и обработки раствора кислотой, в соответствии с традиционными
15 процедурами для получения кислотно-аддитивных солей из основных соединений. Примеры образующих аддитивные соли кислот указаны выше.

Соединения формулы (I) могут содержать один или несколько хиральных атомов углерода, и поэтому они могут быть получены в форме оптических изомеров,
20 например, в виде чистого энантиомера или в виде смеси энантиомеров (рацемат) или в виде смеси, содержащей диастереомеры. Разделение смесей оптических изомеров с получением чистых энантиомеров хорошо известно из уровня техники, и, например, это можно осуществить путем фракционированной кристаллизации соли с использованием оптически активных (хиральных) кислот или путем
25 хроматографического разделения на хиральных колонках. Химические вещества, используемые в способах синтеза, описанных в настоящей заявке, могут включать, например, растворители, реагенты, катализаторы и реагенты для введения и удаления защиты. Способы, описанные выше, также могут дополнительно включать стадии,
30 либо до, либо после стадий, конкретно описанных в настоящей заявке, для введения или удаления подходящих защитных групп для обеспечения, в результате, возможности синтеза соединений.

Кроме того, различные стадии синтеза можно осуществить в чередующейся последовательности или порядке для получения желаемых соединений. Приемы
35 синтеза для химических преобразований, которые можно использовать для синтеза соответствующих соединений, известны из уровня техники и включают, например, такие, которые описаны в R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); и L. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic
40 Synthesis, John Wiley and Sons (1995), и в их последующих изданиях.

Необходимые исходные вещества для получения соединений формулы (I) либо являются известными, либо могут быть получены аналогично получению известных соединений.

45 Далее изобретение будет проиллюстрировано при помощи представленных ниже не ограничивающих изобретение Примеров. Представленные ниже конкретные примеры следует рассматривать как чисто иллюстративные, и никоим образом не ограничивающие остальную часть настоящего раскрытия. Считается, что специалист в данной области, без дополнительных усилий, на основании представленного в
50 настоящей заявке описания сможет использовать настоящее изобретение в его наиболее полном объеме. Все публикации, указанные в настоящей заявке, включены в настоящую заявку посредством ссылки во всей полноте.

Способы

Данные ^1H ядерного магнитного резонанса (ЯМР) и ^{13}C ЯМР получали с использованием спектрометра Bruker Advance DPX 400 при 400,1 и 100,6 МГц, соответственно, или, альтернативно, на спектрометре Varian Inova 400 при 400 и 100,5 МГц, соответственно, или, альтернативно, на спектрометре Bruker ЯМР 500 при 500,1 МГц и 125,1 МГц, соответственно, или альтернативно, на спектрометре JEOL eclipse 270 при 270,0 МГц и 67,5 МГц, соответственно. Все спектральные данные получали с использованием остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта.

Анализ препаративной ВЭЖХ/МС осуществляли с использованием системы Waters/Micromass Platform ZQ, снабженной Системой А: колонка ACE 5 C8 (19×50 мм), элюенты: MilliQ вода, MeCN и MilliQ/MeCN/0,1% ТФУ, и Системой В: колонка Xterra MS C18, 5 мкм (19×50 мм), элюенты: MilliQ вода, MeCN и NH_4HCO_3 (50 мМ), и Системой С: колонка Gilson/YMC AQ C18; 150×30 мм. Масс-спектрометрию с использованием электроспрея (MS) осуществляли с использованием жидкостного хроматографа Agilent 1100 Series/масс-селективного детектора (MSD) или, альтернативно, на масс-спектрометре Perkin-Elmer API 150EX, с получением псевдо-молекулярного $[\text{M}+\text{H}]^+$ иона целевых молекул. Препаративную ВЭЖХ/УФ осуществляли на системе Gilson, снабженной Системой А: YMC ODS-AQ (150×30 мм) с временем градиента 8,5 мин, или Системой В: колонка ACE 5 C8 (5 мкм, 30×100 мм), или Системой С: YMC ODS-AQ (50×20 мм) с временем градиента 5 мин, с использованием системы элюента: вода/0,1% ТФУ и CH_3CN . Аналитическую ВЭЖХ осуществляли на системе Agilent 1100, снабженной Системой А: ACE 3 (C8, 50×3,0 мм) или Системой В: YMC ODS-AQ, (33×3,0 мм) с использованием системы элюента: вода/0,1% ТФУ и CH_3CN , 1 мл/мин, с временем градиента 3 мин. ЖХ-МС анализ осуществляли с использованием газового хроматографа Hewlett Packard 5890 с колонкой HP-5MS 15 м*0,25 мм*0,25мкм, соединенной с 5971 MS детектором. Препаративную флэш-хроматографию осуществляли на силикагеле 60 (230-400 меш) Merck. Для наименования соединений использовали ACD Name 6,0. Реакции в условиях микроволнового нагрева осуществляли при помощи Personal Chemistry Smith Creator с использованием 0,5-2 мл или 2-5 мл флаконов Smith Process Vials, снабженных алюминиевыми колпачками и перегородками.

Таблица 1

Пример	Химическое название	Структура
1	1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, гидрохлорид	
2	4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, гидрохлорид	
3	1-([1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)пирролидин-3-амин	
4	1-([1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)пирролидин-3-амин, трифторацетат	

5	5	1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	6	1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	7	4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
10	8	4-[(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
15	9	1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	10	4-[(4-Изопропилпиперазин-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
20	11	1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-пропилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
25	12	1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол, трифторацетат	
	13	1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	14	1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
30	15	N-({ 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метил)пиперидин-4-амин, бис(трифторацетат)	
35	16	1-Изопропил-N-({ 1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метил)пиперидин-4-амин, бис(трифторацетат)	
40	17	1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(2-метилпирролидин-1-ил)метил]-1Н-индол, трифторацетат	
45	18	1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин, бис(трифторацетат)	
50	19	1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин, бис(трифторацетат)	

5

10

15

20

25

30

35

40

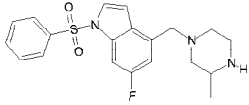
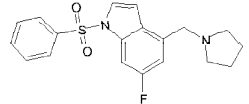
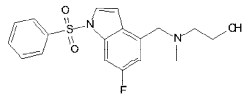
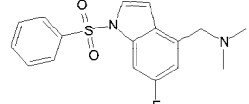
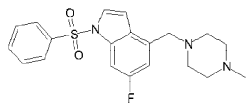
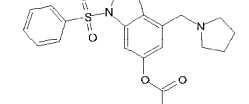
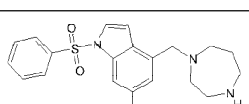
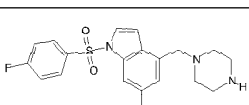
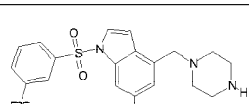
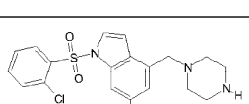
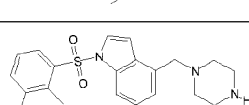
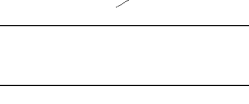
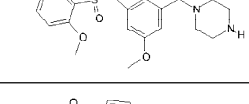
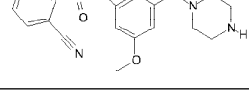
45

50

20	1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)индолин, трифторацетат	
21	((1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1Н-индол-4-ил) метил)диметиламин, трифторацетат	
22	1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
23	4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-фторфенил)сульфонил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
24	1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол, трифторацетат	
25	((1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил) метил)диметиламин, трифторацетат	
26	1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
27	1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
28	1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
29	1-((1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил) метил)пирролидин-3-ол, трифторацетат	
30	1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол, трифторацетат	
31	2-[Метил((1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил) метил)амино] этанол, трифторацетат	
32	N,N-Диметил-1-{1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил} метанамин, трифторацетат	
33	4-(Пиперазин-1-илметил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
34	{(2R)-1-[(1-{[3-(Трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)метил] пирролидин-2-ил} метанол, трифторацетат	

5	35	4-(Пирролидин-1-илметил)-1-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1H-индол, трифторацетат	
	36	2-{Метил[(1-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1H-индол-4-ил)метил]амино}этанол, трифторацетат	
	37	N,N-Диметил-1-(1-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1H-индол-4-ил)метанамина, трифторацетат	
10	38	4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	39	N-Этил-N-[[1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил]этанамина, трифторацетат	
	40	4-(Пирролидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат	
20	41	4-[(4-Пропилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	42	N,N-Диметил-1-[1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина, трифторацетат	
	43	4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол, трис(трифторацетат)	
30	44	N,N-Диметил-1-[1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина, бис(трифторацетат)	
	45	1-(Пиридин-3-илсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	46	1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат	
40	47	N,N-Диметил-1-[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина, трифторацетат	
	48	Сравнительный Пример: 4-[[1-(1-Метилпирролидин-3-ил)окси]метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат	
	49	3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	

5	50	3-Метил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	51	3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол, трифторацетат	
	52	N,N-Диметил-1-[3-метил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метанамина, трифторацетат	
10	53	6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	54	{[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат	
15	55	6-Метокси-4-{{[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	56	6-Метокси-4-{{[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
20	57	6-Метокси-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	58	4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
25	59	6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол, трифторацетат	
	60	2-[[[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил](метил)амино]этанол, трифторацетат	
30	61	6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	62	4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	63	6-Фтор-4-{{[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
35			
40			
45			
50			

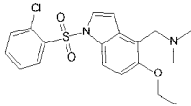
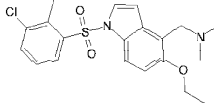
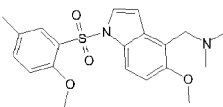
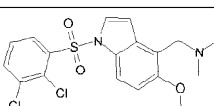
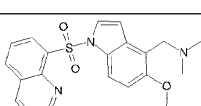
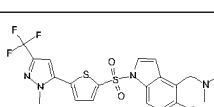
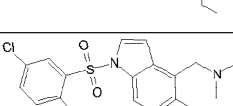
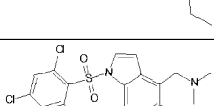
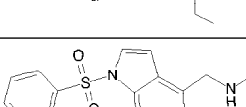
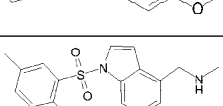
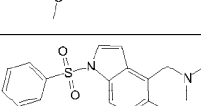
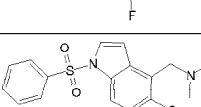
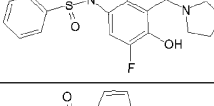
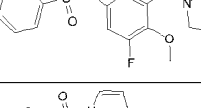
5	64	6-Фтор-4-[[3-(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	65	6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат	
	66	2-[[[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил](метил)амино]этанол, трифторацетат	
	67	{[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат	
	68	6-Фтор-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
10	69	1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-6-ил, диметилкарбамат трифторацетат	
	70	4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ол	
20	71	1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, ацетат	
	72	6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	73	1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
35	74	1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	75	1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол бис(трифторацетат)	
40	76	2-[[[6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-1-ил]сульфонил]бензонитрил, бис(трифторацетат)	
	77	((1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил)метил)амин, трифторацетат	

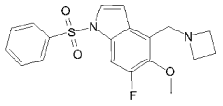
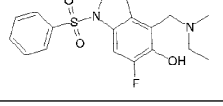
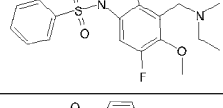
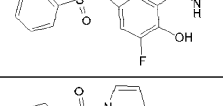
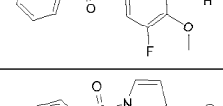
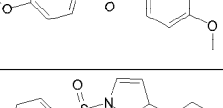
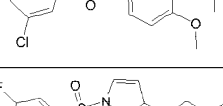
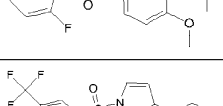
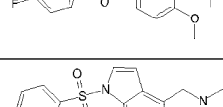
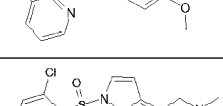
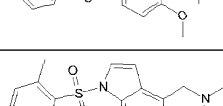
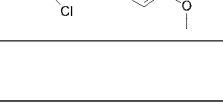
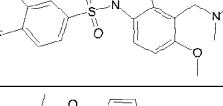
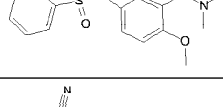
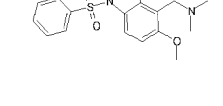
5	78	N-({1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)этанамин, трифторацетат	
	79	7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	80	2-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, гидрохлорид	
10	81	Метил 4-{{1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил}метил}пиперазин-2-карбоксилат, бис(трифторацетат)	
15	82	(4-{{1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил}метил}пиперазин-2-ил)метанол, бис(трифторацетат)	
	83	(2-Метоксиэтил) {{1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил}метил}амин, трифторацетат	
20	84	N-{{1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил}метил}пропан-2-амин, трифторацетат	
25	85	4-{{4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил}метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)	
	86	((2R)-1-{{1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил}метил}пирролидин-2-ил)метанол, трифторацетат	
30	87	4-Азетидин-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат	
35	88	Этил 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксилат	
	89	5-Метокси-N-метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксамид, трифторацетат	
40			
45	90	N-Этил-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксамид, трифторацетат	
50	91	5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-N-(2-тиенилметил)-1H-индол-2-карбоксамид, трифторацетат	

5	92	4-(Азетидин-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат	
	93	1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат	
	94	1-(Фенилсульфонил)-4-пиперазин-2-ил-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
10	95	4-(1,4-Диметилпиперазин-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	
	96	[7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил](пиперазин-1-ил)ацетонитрил, трифторацетат	
15	97	4-(Азетидин-1-илметил)-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат	
	98	{[1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-5-ил]окси} ацетонитрил	
20	99	5-Изопропокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол	
	100	5-(Бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол	
25	101	4-[[2-Гидроксиэтил](метил)амино]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол	
	102	4-[(3-Гидроксипирролидин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол	
30	103	[1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанол, бис(трифторацетат)	
	104	5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)	

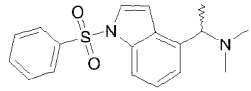
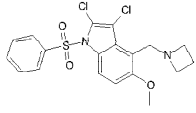
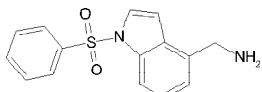
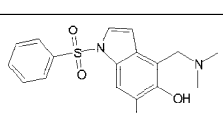
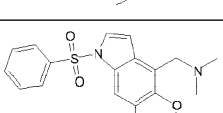
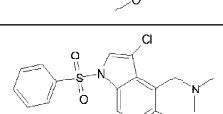
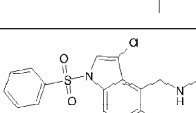
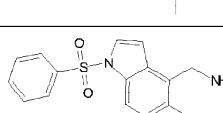
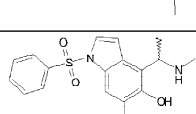
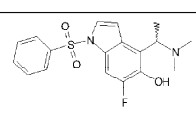
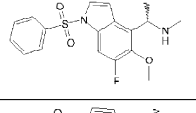
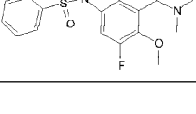
5	105	5-Этоксi-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат	
	106	1-Фенил-N-([1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)метанами́н, трифторацетат	
	107	N-([5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)циклопропанами́н, трифторацетат	
	108	{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметила́мин, гидрохлорид	
	109	N-([5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)циклобу́танами́н, трифторацетат	
10	110	N-([5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)-N-метилциклобу́танами́н, трифторацетат	
	111	1-([1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)азети́дин-3-ол, трифторацетат	
	112	4-(Азети́дин-1-илметил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат	
20	113	4-{[4-(Азети́дин-1-илметил)-1H-индол-1-ил]сульфонил}бензонитри́л, трифторацетат	
	114	2-((2S)-1-([1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил)азети́дин-2-ил)пропан-2-ол, трифторацетат	
	115	4-(Азети́дин-1-илметил)-2-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат	
35	116	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат	
	117	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат	
40	118	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-(2-нафтилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат	
	119	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат	
	120	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-[(6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат	
45	118	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-(2-нафтилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат	
50	119	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат	
	120	4-(Азети́дин-1-илметил)-1-[(6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат	

5	121	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(4-трет-бутилфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
	122	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
	123	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[[2-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
10	124	3-[[4-(Азетидин-1-илметил)-1Н-индол-1-ил]сульфонил]бензонитрил, трифторацетат	
	125	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[[4-бром-2-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
	126	4-(Азетидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат	
15	127	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
	128	[[5-Метокси-1-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1Н-индол-4-ил]метил]диметиламин, трифторацетат	
	129	4-(Азетидин-1-илметил)-7-(бензилокси)-1-(метилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат	
20	130	((1-[(6-Хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил)метил)диметиламин, трифторацетат	
	131	4-[(Диметиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат	
	132	{[5-Этокс-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат	
25	133	((5-Этокс-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил)метил)диметиламин, трифторацетат	
	134	{[5-Этокс-1-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат	
	135	{[5-Этокс-1-(2-нафтилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат	
30	136	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
	137	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
	138	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4,6-трифторфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат	
35	139	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ол, трифторацетат	
	140	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
	141	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
40	142	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
	143	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
	144	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
45	145	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
	146	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
	147	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
50	148	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
	149	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	
	150	4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,4-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол-3-ил, трифторацетат	

5	136	((1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-этокси-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат	
	137	((1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-5-этокси-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат	
	138	((5-Метокси-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат	
10	139	((1-[(2,3-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат	
15	140	{[5-Этокси-1-(хинолин-8-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, бис(трифторацетат)	
20	141	{[5-Этокси-1-((5-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиенил)сульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат	
25	142	((1-[(2,5-Дихлорфенил)сульфонил]-5-этокси-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат	
	143	((5-Этокси-1-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат	
	144	1-[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N-метилметанами́н, трифторацетат	
35	145	((1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)мети́ламин, трифторацетат	
	146	4-[(Диметиламино)метил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат	
	147	1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанами́н	
40	148	6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол-5-ол	
50	149	6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол, трифторацетат	
	150	4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат	

5	151	4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат	
	152	4-[[Этил(метил)амино]метил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол	
	153	N-[[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил]-N-метилэтанамин, трифторацетат	
10	154	6-Фтор-4-[(метиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат	
	155	{[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}метиламин, трифторацетат	
	156	1-{5-Метокси-1-[(4-метоксифенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин	
20	157	1-{1-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин	
	158	1-{1-[(2,5-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин	
	159	1-(1-{[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамин	
30	160	1-[5-Метокси-1-(хинолин-8-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин	
	161	1-{1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин	
	162	1-{1-[(2-Хлор-6-метилфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин	
40	163	1-{1-[(3-Хлор-4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин	
	164	1-[5-Метокси-1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин	
	165	2-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1Н-индол-1-ил}сульфонил)бензонитрил	
45			
50			

5	166	1-{1-[(2,6-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанами́н	
	167	1-{1-[(1,2-Диметил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанами́н	
	168	1-{5-Метокси-1-[(5-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанами́н	
10	169	1-{5-Метокси-1-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанами́н	
15	170	1-{1-[(2,4-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанами́н	
20	171	1-{1-[(5-Бром-2-метоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанами́н	
25	172	1-[1-(2,1,3-Бензотиадиазол-4-илсульфонил)-5-метокси-1H-индол-4-ил]-N,N-диметилметанами́н	
	173	1-[1-(3,4-Дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин-7-илсульфонил)-5-метокси-1H-индол-4-ил]-N,N-диметилметанами́н	
30	174	1-{1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанами́н	
35	175	1-(5-Метокси-1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанами́н	
	176	1-(5-Метокси-1-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанами́н	
40	177	3-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1H-индол-1-ил}сульфонил)бензонитри́л	
45	178	1-[5-Метокси-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-ил]-N,N-диметилметанами́н	
50	179	Метил{1-[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]этил}а́мин	
	180	{1-[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]этил}а́мин	

	181	Диметил{ 1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин	
5	182	4-(Азетидин-1-илметил)-2,3-дихлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол	
10	183	{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин	
	184	4-[(Диметиламино)метил]-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол	
15	185	1-[5,6-Диметокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамина	
20	186	{[3-Хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат	
25	187	{[3-Хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}метиламин, трифторацетат	
	188	{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин, трифторацетат	
30	189	6-Фтор-4-[1-(метиламино)этил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат	
35	190	4-[1-(Диметиламино)этил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол	
	191	{ 1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}метиламин, трифторацетат	
40	192	{ 1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}диметиламин, трифторацетат	

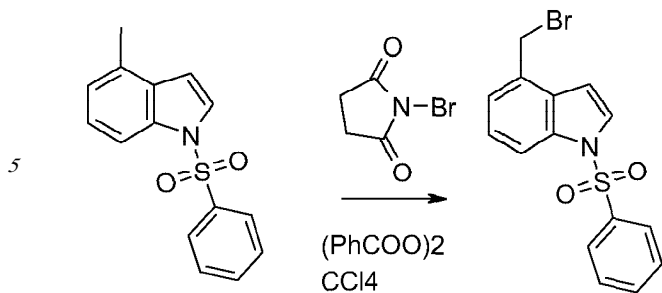
Промежуточное соединение 1

4-Метил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол

45 Указанное вещество получали в соответствии со способом, описанным в литературе (Chemical & Pharmaceutical Bulletin (1994), 42(10), 2150-3, Tetrahedron Letters (1993), 34(3), 489-92). MS (ESI+) для C₁₅H₁₃NO₂S m/z 272 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 2

50 4-(Бромметил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол



10 Указанное соединение получали с использованием N-бромсукцинимид (1,2 экв.), в качестве агента бромирования, и бензоилпероксида (0,25 экв.), в качестве инициатора, в CCl₄. Конечный продукт очищали флэш-хроматографией (система элюента хлороформ-гексан 1:1) Выход 61,6%, 3,5 г). MS (ESI+) для C₁₅H₁₂BrNO₂S m/z 351 (M+H)⁺ (Указанное в заголовке соединения было ранее описано в WO 9602502 A1 19960201)

15 Пример 1

1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, гидрохлорид

4-(Бромметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол - Промежуточное соединение 2 (1,025 г), NaHCO₃ (1,5 экв.) и N-ВОС-пиперазин (1,5 экв.) подвергали кипячению с обратным
20 холодильником в этаноле в течение 40 минут. Реакцию отслеживали при помощи ТСХ (система элюента CHCl₃-EtOH 20:1). Окончательная обработка неочищенного продукта - экстракция и дальнейшая очистка колоночной хроматографией (элюент-CHCl₃) - давала конечный продукт в виде масла. Это вещество обрабатывали
25 при помощи HCl 5M в i-PrOH с получением соли конечного продукта (300 мг, 24%). Путь синтеза, которому следовали для получения Примера 1, показан на следующей схеме

Выход (HCl-соль) 300 мг (24%); MS (ESI+) для C₁₉H₂₁N₃O₂S*HCl m/z 356 M+H)⁺

Пример 2

30 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, гидрохлорид
4-(Бромметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол - Промежуточное соединение 2, NaHCO₃ и 1-ВОС-гомопиперазин растворяли в этаноле и подвергали кипячению с обратным холодильником при 85°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/MS, (Система А), 20-50%, с
35 получением 25,3 мг (19%) защищенного продукта. Защищенный продукт растворяли в безводном DCM и добавляли раствор 2M HCl в диэтиловом эфире. После 6 часов перемешивания растворитель выпаривали с получением 16,5 мг (83%) продукта в виде соли HCl. ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 2,18 (с, 2H) 3,30-3,51 (м, 4H) 3,64 (прибл., д, 4H) 4,61 (с, 2H) 7,07 (с, 1H) 7,34-7,50 (м, 4H) 7,51-7,58 (м, 1H) 7,79 (д, J=3,51 Гц, 1H) 7,90 (д, J=7,53 Гц, 2H) 8,07 (д, J=8,28 Гц, 1H).

Пример 3

1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пирролидин-3-амин

45 Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 2, с использованием трет-бутил пирролидин-3-илкарбамата. Выход: 821 мг (84%). (ESI+) для C₁₉H₂₁N₃O₂S m/z 356 (M+H)⁺.

Пример 4

1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пирролидин-3-амин, трифторацетат

50 Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 2, с использованием трет-бутил 3-аминопирролидин-1-карбоксилата. Выход: 163 мг (99%). (ESI+) для C₁₉H₂₁N₃O₂S m/z 356 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 3

4-Бром-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол

4-Броминдол (1,24 г, 6,3 ммоль), п-толуолсульфонилхлорид (1,32 г, 6,9 ммоль) и бисульфат тетрабутиламмония (42 мг, 0,1 ммоль) растворяли в DCM (50 мл).

Добавляли водный раствор 2,5 М NaOH (6 мл, 15 ммоль) и смесь интенсивно перемешивали в течение 1 часа. Разбавляли водой и DCM, собирали DCM фазу и промывали ее два раза водой, сушили и концентрировали с получением продукта в виде белого кристаллического вещества (2,07 г, 5,9 ммоль). Выход 94%. MS (ESI+)

для $C_{15}H_{12}BrNO_2S$ m/z 352 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 4

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индол

4-бром-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол (600 мг, 1,71 ммоль;

Промежуточное соединение 3), трибутил(винил)станнан (0,550 мл, 1,88 ммоль) и Pd(PPh₃)₂OAc₂ (32 мг, 0,043 ммоль) смешивали в безводном толуоле (8 мл) и перемешивали в течение 24 часов при 110°C с использованием STEM блока, затем при комнатной температуре в течение 40 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (20% DCM в гексане - 50% DCM в гексане). Это давало указанное в заголовке соединение 390 мг, 77% в виде бесцветного вязкого масла. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}NO_2S$ m/z 298 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 5; Партия 1

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид

OsO₄ (6 мг, 0,023 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индола (68 мг, 0,23 ммоль; Промежуточное соединение 4) и 2,6-лутидина (54 мкл, 0,46 ммоль) в диоксане (6 мл). Бесцветная смесь становилась черной в течение 1 минуты. Добавляли раствор периодата натрия (0,197 г, 0,92 ммоль) в воде (1,5 мл, нагретой для растворения). Сразу происходило образование серого осадка. Смесь перемешивали в течение 20 минут и распределяли между водным раствором 2М HCl (25 мл) и DCM (25 мл). Органический слой сушили, фильтровали и объединяли с партией 2 Промежуточного соединения 5.

Промежуточное соединение 5; Партия 2

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного соединения 5 Партия 1, с использованием OsO₄ (27 мг, 0,11 ммоль), 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индола (0,321 г, 1,08 ммоль; Промежуточное соединение 4), 2,6-лутидина (0,251 мл, 0,23 ммоль), диоксана (12 мл), периодата натрия (0,924 г, 4,32 ммоль) и воды (4 мл). Смесь перемешивали в течение 20 минут и распределяли между водным раствором 2М HCl (25 мл) и DCM (25 мл). Органический слой сушили, фильтровали, объединяли с партией 1 Промежуточного соединения 5 и концентрировали с получением общего выхода 390 мг, 99%, черного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{16}H_{13}NO_3S$ m/z 300 (M+H)⁺.

Пример 5

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

К безводному ТГФ (4 мл) добавляли, в указанном порядке, 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (40 мг, 0,13 ммоль; Промежуточное соединение 5), 1-ВОС-пиперазин (27 мг, 0,15 ммоль), уксусную кислоту (76 мкл, 1,33 ммоль) и NaB(OAc)₃H (57 мг, 0,27 ммоль). Смесь подвергали микроволновому

облучению в течение 600 сек при 130°C. Добавляли дополнительное количество 1-ВОС-пиперазина (27 мг, 0,15 ммоль) и NaB(OAc)₃H (57 мг, 0,27 ммоль) и смесь подвергали облучению при 130°C в течение 300 сек. Это давало 100% конверсию в продукт.

Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 25-47% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (29 мг, 36%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₀H₂₃N₃O₂S m/z 370 (M+H)⁺.

Пример 6

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 5, с использованием 2-метилпиперазина (15 мг, 0,15 ммоль), за исключением стадии удаления защиты. Очистку осуществляли с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 22-44% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (32 мг, 39%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₁H₂₅N₃O₂S m/z 384 (M+H)⁺.

Пример 7

4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

К безводному ТГФ (4 мл) добавляли, в указанном порядке, 1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (30 мг, 0,10 ммоль; Промежуточное соединение 5), 1-ВОС-гомопиперазин (30 мг, 0,15 ммоль), уксусную кислоту (57 мкл, 1,00 ммоль) и NaB(OAc)₃H (51 мг, 0,24 ммоль). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 420 сек при 130°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 21-43% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (24 мг, 39%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₁H₂₅N₃O₂S m/z 384 (M+H)⁺.

Пример 8

4-[(4-Метил-1,4-диазепан-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали процедуре Примера 7, за исключением стадии удаления защиты, с использованием N-метилгомопиперазина (17 мг, 0,15 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-44% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (35 мг, 56%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₂H₂₇N₃O₂S m/z 398 (M+H)⁺.

Пример 9

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали процедуре Примера 7, за исключением стадии удаления защиты, с использованием N-метилпиперазина (15 мг, 0,15 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 25-48% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (24 мг, 40%) получали в виде серого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₁H₂₅N₃O₂S m/z 384 (M+H)⁺.

Пример 10

4-[(4-Изопропилпиперазин-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали процедуре Примера 7, за исключением стадии удаления защиты, с использованием 1-изопропилпиперазина (19 мг, 0,15 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 28-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (21 мг, 32%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ m/z 412 (M+H)⁺.

Пример 11

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-пропилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали процедуре Примера 7, за исключением стадии удаления защиты, с использованием дигидробромид N-пропилпиперазина (44 мг, 0,15 ммоль). Дополнительное количество дигидробромид N-пропилпиперазина (15 мг, 0,05 ммоль) и NaB(OAc)₃H (20 мг, 0,09 ммоль) и облучение при 130°C в течение 300 сек давали полную конверсию. Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 28-51% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (19 мг, 29%) получали в виде серого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{23}H_{29}N_3O_2S$ m/z 412 (M+H)⁺.

Пример 12

1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат

Следовали процедуре Примера 7, за исключением стадии удаления защиты, с использованием пирролидина (13 мкл, 0,115 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 30-53% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (20 мг, 44%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}N_2O_2S$ m/z 355 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 6

4-Бром-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол

Следовали процедуре, описанной для Промежуточного соединения 3, с использованием (2-метокси-5-метилфенил)сульфонилхлорида. Выход 1,4 г (72%). MS (ESI+) для $C_{16}H_{14}BrNO_3S$ m/z 382 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 7

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индол

4-Бром-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол (518 мг, 1,36 ммоль; Промежуточное соединение 6), трибутил(винил)станнан (0,438 мл, 1,50 ммоль) и Pd(PPh₃)₂OAc₂ (51 мг, 0,068 ммоль) смешивали в безводном толуоле (8 мл) и перемешивали в течение 17 часов при 110°C с использованием STEM блока. Смесь фильтровали и добавляли дополнительное количество трибутил(винил)станнана (0,200 мл, 0,68 ммоль) и Pd(PPh₃)₂OAc₂ (30 мг, 0,040 ммоль) при постоянном перемешивании в течение 23 часов. Указанную процедуру повторяли снова (добавляли дополнительное количество реагентов) при постоянном перемешивании в течение 24 часов, что давало полную конверсию. Смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией (DCM/гексан 2:3). Это давало желаемый продукт (2,62 г, 59%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{17}NO_3S$ m/z 328 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 8

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид

OsO₄ (10 мг, 0,05 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индола (262 мг, 0,80 ммоль; Промежуточное

соединение 7) и 2,6-2,6-лутидина (186 мкл, 0,46 ммоль) в диоксане (9 мл). Бесцветная смесь становилась черной в течение 1 минуты. Добавляли раствор периодата натрия (0,684 г, 3,2 ммоль) в воде (3 мл, нагретой для растворения). Сразу образовывался серый осадок. Смесь перемешивали в течение 30 минут и распределяли между водным раствором 2М HCl (25 мл) и DCM (25 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (290 мг, 110%, все еще оставалось некоторое количество диоксана, в соответствии с данными НЯМР) в виде черного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}NO_4S$ m/z 330 (M+H)⁺.

Пример 13

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (27 мг, 0,082 ммоль; Промежуточное соединение 8), 1-ВОС-пиперазин (23 мг, 0,12 ммоль), уксусную кислоту (47 мкл, 0,82 ммоль) и NaB(OAc)₃H (42 мг, 0,20 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 420 сек при 130°C. Добавляли дополнительное количество 1-ВОС-пиперазина (23 мг, 0,12 ммоль), уксусной кислоты (23 мкл, 0,41 ммоль) и NaB(OAc)₃H (42 мг, 0,20 ммоль) и реакционную смесь подвергали облучению снова при 130°C в течение 600 сек. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-44% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (22 мг, 45%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Пример 14

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (27 мг, 0,082 ммоль; Промежуточное соединение 8), 2-метилпиперазин (12 мг, 0,12 ммоль), уксусную кислоту (47 мкл, 0,82 ммоль) и NaB(OAc)₃H (42 мг, 0,20 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 420 сек при 130°C. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли при помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 25-47% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (18 мг, 34%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{22}H_{27}N_3O_3S$ m/z 414 (M+H)⁺.

Пример 15

N-({1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)пиперидин-4-амин, бис(трифторацетат)

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (27 мг, 0,082 ммоль; Промежуточное соединение 8), трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилат (25 мг, 0,12 ммоль), уксусную кислоту (47 мкл, 0,82 ммоль) и NaB(OAc)₃H (42 мг, 0,20 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 420 сек при 130°C. Добавляли дополнительное количество трет-бутил 4-аминопиперидин-1-карбоксилата (25 мг, 0,12 ммоль), уксусной кислоты (23 мкл, 0,41 ммоль) и NaB(OAc)₃H (42 мг, 0,20 ммоль) и

реакционную смесь подвергали облучению снова при 130°C в течение 600 сек. Все еще оставалось около 30% исходного вещества. Смесь фильтровали и распределяли между DCM (15 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (15 мл). Органический слой концентрировали. Очистка с использованием испарительной колонки (FlashTube™ from Trikonex; элюирование 10% MeOH в DCM) давала 50 мг. Часть этого вещества (25 мг) растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-44% MeCN, 0,1% ТФУ).
 5 Указанное в заголовке соединение (7 мг, 27%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₂H₂₇N₃O₃S m/z 414 (M+H)⁺.

Пример 16

1-Изопропил-N-({ 1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил} метил)пиперидин-4-амин, бис(трифторацетат)

15 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (27 мг, 0,082 ммоль; Промежуточное соединение 8), 1-изопропилпиперидин-4-амин (17 мг, 0,12 ммоль), уксусную кислоту (47 мкл, 0,82 ммоль) и NaB(OAc)₃H (42 мг, 0,20 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 420 сек при 130°C. Добавляли дополнительное количество 1-изопропилпиперидин-4-амина (17 мг, 0,12 ммоль), уксусной кислоты (23 мкл, 0,41 ммоль) и NaB(OAc)₃H (42 мг, 0,20 ммоль) и реакционную смесь подвергали облучению снова при 130°C в течение 60 минут. Все еще оставалось около 45% исходного вещества. Смесь фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли при помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 24-46% MeCN, 0,1% ТФУ).
 20 Указанное в заголовке соединение (16 мг, 29%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₅H₃₃N₃O₃S m/z 456 (M+H)⁺.

Пример 17

30 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(2-метилпирролидин-1-ил)метил]-1H-индол, трифторацетат

Следовали процедуре Примера 16 с использованием 2-метилпирролидина (13 мкл, 0,12 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 32-55% MeCN, 0,1% ТФУ).
 35 Указанное в заголовке соединение (16 мг, 36%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₂H₂₆N₂O₃S m/z 399 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 9

4-Бром-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]индолин

NaBH₃CN (480 мг, 7,63 ммоль) добавляли по порциям, в атмосфере N₂, к охлажденной льдом ТФУ (15 мл). Смесь перемешивали в течение 15 минут и добавляли по порциям 4-бром-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол (645 мг, 1,70 ммоль; Промежуточное соединение 6). Смеси давали нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1,5 часа. Добавляли дополнительное количество NaBH₃CN (480 мг, 7,63 ммоль) при постоянном перемешивании в течение 1 часа. Реакционную смесь гасили водой (30 мл) и экстрагировали два раза при помощи DCM. DCM слои объединяли и экстрагировали водным раствором Na₂CO₃ (~pH 10). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (525 мг, 80%) в виде желтого вязкого масла. MS
 45 (ESI+) для C₁₆H₁₆BrNO₃S m/z 382 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 10

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-винилиндолин

4-Бром-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]индолин (всего 721 мг, 1,89 ммоль; Промежуточное соединение 9), трибутил(винил)станнан (всего 1,10 мл, 3,78 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{OAc}_2$ (всего 142 мг, 0,19 ммоль) в безводном толуоле (всего 12 мл) распределяли в 3 пробирки и перемешивали при 110°C с использованием STEM блока в течение уикенда (68 часов). Все еще оставалось около 30% исходного вещества. Реакционные смеси объединяли, фильтровали и концентрировали. Снова растворяли в безводном MeCN (8 мл), распределяли в 2 пробирки для микроволнового нагрева, с последующим добавлением трибутил(винил)станнана (300 мкл, 1,03 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{OAc}_2$ (30 мг, 0,04 ммоль) в каждую пробирку. Смеси подвергали микроволновому облучению при 180°C в течение 600 сек. Фильтрация и концентрирование с последующей очисткой с использованием флэш-хроматографии (30% гексана в DCM) давали указанное в заголовке соединение (300 мг, 48%) в виде бесцветного вязкого масла. MS (ESI+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{S}$ m/z 330 (M+H)+.

Промежуточное соединение 11

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]индолин-4-карбальдегид

OsO_4 (9 мг, 0,05 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-винилиндолина (240 мг, 0,73 ммоль; Промежуточное соединение 10) и 2,6-лутидина (170 мкл, 1,46 ммоль) в диоксане (12 мл). Бесцветная смесь становилась черной в течение 1 минуты. Добавляли раствор периодата натрия (0,625 г, 2,92 ммоль) в воде (4 мл, нагретой для растворения). Сразу образовывался серый осадок. Смесь перемешивали в течение 25 минут, объединяли с полученной ранее партией этого промежуточного соединения (следуя процедуре этого эксперимента и исходя из Промежуточного соединения 10; 60 мг, 18 ммоль), и распределяли между водным раствором 2М HCl (25 мл) и DCM (25 мл). Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (360 мг, все еще оставалось некоторое количество диоксана, в соответствии с данными НЯМР) в виде черного вязкого масла. MS (ESI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{S}$ m/z 332 (M+H)+.

Пример 18

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин, бис(трифторацетат)

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]индолин-4-карбальдегид (30 мг, 0,091 ммоль; Промежуточное соединение 11), 2-метилпиперазин (18 мг, 0,18 ммоль), уксусную кислоту (52 мкл, 0,91 ммоль) и $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (58 мг, 0,27 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 660 сек при 130°C, фильтровали, концентрировали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, MeCN/ H_2O , 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (13 мг, 22%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 416 (M+H)+.

Пример 19

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин, бис(трифторацетат)

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 18, с использованием 1-метилпиперазина (18 мг, 0,18 ммоль). Указанное в заголовке соединение (21 мг, 36%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $\text{C}_{22}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 416 (M+H)+.

Пример 20

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)индолин, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 18, с использованием пирролидина (15 мкл, 0,18 ммоль). Указанное в заголовке
соединение (15 мг, 33%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{26}N_2O_3S$ m/z 387 (M+H)⁺.

Пример 21

{1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1H-индол-4-ил} метилдиметиламин, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 18, с использованием гидрохлорида диметиламина (15 мг, 0,18 ммоль). Указанное в заголовке соединение (13 мг, 30%) получали в виде светло-коричневого твердого
вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{24}N_2O_3S$ m/z 361 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 12

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индол

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного соединения 7. Флэш-хроматография (30% DCM в гексане) давала 347 мг, 75% белого
твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{16}H_{12}FNO_2S$ m/z 302 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 13

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид

Следовали процедуре, описанной для Промежуточного соединения 8, с использованием OsO_4 (15 мг, 0,058 ммоль), 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индола (347 мг, 1,15 ммоль; Промежуточное соединение 12), 2,6-лутидина (268 мкл, 2,3 ммоль), диоксана (15 мл), периодата натрия (0,984 г, 4,6 ммоль) и воды (5 мл). Указанное в заголовке соединение (360 мг, 103%, все еще оставалось некоторое
количество диоксана, в соответствии с данными НЯМР) получали в виде черного
вязкого масла. MS (ESI+) для $C_{15}H_{10}FNO_3S$ m/z 304 (M+H)⁺.

Пример 22

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (30 мг, 0,099 ммоль; Промежуточное соединение 13), 2-метилпиперазин (20 мг, 0,20 ммоль), уксусную кислоту (57 мкл, 0,99 ммоль) и $NaB(OAc)_3H$ (63 мг, 0,30 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 900 сек при 130°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Очистку
осуществляли при помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (26 мг, 43%) получали в виде светло-коричневого
твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ m/z 388 (M+H)⁺.

Пример 23

4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-фторфенил)сульфонил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (30 мг, 0,099 ммоль; Промежуточное соединение 13), 1-ВОС-гомопиперазин (39 мкл, 0,20 ммоль), уксусную кислоту (57 мкл, 0,99 ммоль) и $NaB(OAc)_3H$ (63 мг, 0,30 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 900 сек при 130°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток
растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали

микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (24 мг, 39%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ m/z 388 (M+H)⁺.

Пример 24

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат
Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 22, с использованием пирролидина (16 мкл, 0,20 ммоль). Указанное в заголовке соединение (21 мг, 45%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}FN_2O_2S$ m/z 359 (M+H)⁺.

Пример 25

({1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат
Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 22, с использованием гидрохлорида диметиламина (16 мг, 0,20 ммоль). Указанное в заголовке соединение (13 мг, 29%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{17}FN_2O_2S$ m/z 333 (M+H)⁺.

Пример 26

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
бис(трифторацетат)

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (75 мг, 0,25 ммоль; Промежуточное соединение 13), 1-ВОС-пиперазин (92 мг, 0,50 ммоль), уксусную кислоту (0,141 мл, 2,47 ммоль) и NaB(OAc)₃H (157 мг, 0,74 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (5 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 900 сек при 130°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) и концентрированной HCl (1,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. MeOH выпаривали и полученную суспензию распределяли между DCM и насыщенным водным раствором Na₂CO₃. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Половину количества неочищенного продукта очищали препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (26 мг, 17%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{20}FN_3O_2S$ m/z 374 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 14

4-Бром-1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-индол

Водный раствор 2,5 M NaOH (5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 4-бром-1H-индола (1000 мг, 5,3 ммоль), 2-метилбензолсульфонилхлорида (1100 мг, 5,6 ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (173 мг, 0,5 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь разбавляли DCM и водой и слои разделяли. DCM промывали водой 2 раза, сушили (MgSO₂) и концентрировали с получением 1,6 г неочищенного вещества, которое очищали с использованием флэш-хроматографией (SiO₂, элюент EtOAc: гексан 9:1) с получением указанного в заголовке продукта (1 г, 54%). MS (ESI+) для $C_{15}H_{12}BrNO_2S$ m/z 350 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 15

1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индол

4-Бром-1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-индол (500 мг, 1,43 ммоль; Промежуточное соединение 14) растворяли в безводном MeCN (8 мл) и распределяли в

два флакона для микроволнового нагрева. Трибутил(винил)станнан (0,417 мл, 1,43 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{OAc}_2$ (27 мг, 0,036 ммоль) добавляли в каждый флакон.

Реакционные смеси подвергали микроволновому облучению при 180°C в течение 720 сек. Смеси объединяли, фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли флэш-хроматографией (30% гексана в DCM). Это давало продукт (300 мг, 71%) в виде желтого вязкого масла. MS (ESI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{S}$ m/z 298 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 16

1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид

OsO_4 (15 мг, 0,06 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 1-[(2-метилфенил)сульфонил]-4-винил-1H-индола (300 мг, 1,01 ммоль; Промежуточное соединение 15) и 2,6-лутидина (235 мкл, 2,02 ммоль) в диоксане (24 мл). Бесцветная смесь становилась черной в течение 3 минут. Добавляли периодат натрия (0,865 г, 4,04 ммоль) в воде (8 мл, нагретой для растворения). Сразу образовывался серый осадок. Смесь перемешивали в течение 1,40 часов и экстрагировали водным раствором 2M HCl (25 мл) и DCM (2×25 мл). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (358 мг, 118%, все еще оставалось некоторое количество диоксана, в соответствии с данными НЯМР) в виде черной смолы. MS (ESI+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$ m/z 300 (M+H)⁺.

Пример 27

1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (50 мг, 0,17 ммоль; Промежуточное соединение 16), 1-BOC-пиперазин (62 мг, 0,33 ммоль), уксусную кислоту (95 мкл, 1,67 ммоль) и $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (106 мг, 0,50 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 19-42% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (7 мг, 7%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ m/z 370 (M+H)⁺.

Пример 28

1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-карбальдегид (50 мг, 0,17 ммоль; Промежуточное соединение 16), 1-метилпиперазин (34 мкл, 0,33 ммоль), уксусную кислоту (95 мкл, 1,67 ммоль) и $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ (106 мг, 0,50 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C, фильтровали, концентрировали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (17 мг, 16%) получали в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+) для $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ m/z 384 (M+H)⁺.

Пример 29

1-({1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)пирролидин-3-ол трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 28, с использованием пирролидин-3-ола (28 мкл, 0,33 ммоль). ВЭЖХ/УФ (Система А, 22-

49% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (17 мг, 20%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ m/z 371 (M+H)⁺.

Пример 30

1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 28, с использованием пирролидина (28 мкл, 0,33 ммоль). ВЭЖХ/УФ (Система А, 28-53% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (12 мг, 17%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}N_2O_2S$ m/z 355 (M+H)⁺.

Пример 31

2-[Метил({ 1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)амино]этанол, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 28, с использованием 2-(метиламино)этанола (27 мкл, 0,33 ммоль). ВЭЖХ/УФ (Система А, 22-49% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (16 мг, 21%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ m/z 359 (M+H)⁺.

Пример 32

N,N-Диметил-1-{ 1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метанамин, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 28, с использованием гидрохлорида диметиламина (27 мг, 0,33 ммоль). ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (11 мг, 15%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{20}N_2O_2S$ m/z 329 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 17

4-Бром-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол

Водный раствор 2,5M NaOH (5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 4-бром-1H-индола (1000 мг, 5,3 ммоль), 3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (1300 мг, 5,6 ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (173 мг, 0,5 ммоль) в DCM (10 мл).

Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение ночи. Смесь разбавляли DCM и водой и слои разделяли. DCM промывали водой 2 раза, сушили (MgSO₂) и концентрировали с получением 1,6 г неочищенного вещества, которое очищали с использованием флэш-хроматографией (SiO₂, элюент EtOAc: гексан 9:1) с получением указанного в заголовке продукта (0,91 г, 44%). MS (ESI+) для $C_{15}H_9BrF_3NO_2S$ m/z 404,2 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 18

1-{[3-(Трифторметил)фенил]сульфонил}-4-винил-1H-индол

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного соединения 15, с использованием 4-бром-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индола (500 мг, 1,24 ммоль; Промежуточное соединение 17), трибутил(винил)станнана (всего 0,723 мл, 2,86 ммоль) и Pd(PPh₃)₂OAc₂ (всего 46 мг, 0,062 ммоль). Указанное в заголовке соединение (348 мг, 80%) получали в виде желтого вязкого масла. MS (ESI+) для $C_{17}H_{12}F_3NO_2S$ m/z 352 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 19

1-{[3-(Трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-карбальдегид

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного

соединения 16, с использованием 1-{{3-(трифторметил)фенил}сульфонил}-4-винил-1Н-индола (348 мг, 0,99 ммоль; Промежуточное соединение 18), OSCM (13 мг, 0,05 ммоль), 2,6-лутидина (230 мкл, 2,0 ммоль) и периодата натрия (0,848 г, 3,96 ммоль). Указанное в заголовке соединение получали (368 мг, 105%, все еще оставалось некоторое количество диоксана, в соответствии с данными НЯМР) в виде черной смолы. MS (ESI+) для $C_{16}H_{10}F_3NO_3S$ m/z 354 (M+H)⁺.

Пример 33

4-(Пиперазин-1-илметил)-1-{{3-(трифторметил)фенил}сульфонил}-1Н-индол, бис(трифторацетат)

1-{{3-(Трифторметил)фенил}сульфонил}-1Н-индол-4-карбальдегид (58 мг, 0,16 ммоль; Промежуточное соединение 19), 1-ВОС-пиперазин (61 мг, 0,33 ммоль), уксусную кислоту (94 мкл, 1,64 ммоль) и NaB(OAc)₃H (104 мг, 0,49 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-45% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (57 мг, 53%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{20}F_3N_3O_2S$ m/z 424 (M+H)⁺.

Пример 34

{{2R}-1-[(1-{{3-(Трифторметил)фенил}сульфонил}-1Н-индол-4-ил)метил]пирролидин-2-ил}метанол, трифторацетат

1-{{3-(Трифторметил)фенил}сульфонил}-1Н-индол-4-карбальдегид (58 мг, 0,16 ммоль; Промежуточное соединение 19), (2R)-пирролидин-2-илметанол (32 мкл, 0,33 ммоль), уксусную кислоту (94 мкл, 1,64 ммоль) и NaB(OAc)₃H (104 мг, 0,49 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C, фильтровали, концентрировали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 27-49% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (40 мг, 44%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{21}F_3N_2O_3S$ m/z 439 (M+H)⁺.

Пример 35

4-(Пирролидин-1-илметил)-1-{{3-(трифторметил)фенил}сульфонил}-1Н-индол, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 34, с использованием пирролидина (27 мкл, 0,33 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 29-51% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (32 мг, 38%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{19}F_3N_2O_2S$ m/z 409 (M+H)⁺.

Пример 36

2-{Метил[(1-{{3-(трифторметил)фенил}сульфонил}-1Н-индол-4-ил)метил]амино}этанол, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 34, с использованием 2-(метиламино)этанола (26 мкл, 0,33 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 27-49% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (33 мг, 38%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_3S$ m/z 413 (M+H)⁺.

Пример 37

N,N-Диметил-1-(1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1H-индол-4-ил)метанамин, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 34, с использованием гидрохлорида диметиламина (27 мг, 0,33 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 27-49% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (33 мг, 38%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{17}F_3N_2O_2S$ m/z 383 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 20

4-Бром-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол

Водный раствор 2,5M NaOH (3 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 2-тиофенсульфонилхлорида (1,03 г, 5,61 ммоль), 4-броминдола (1,00 г, 5,10 ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (87 мг, 0,05 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи (22 часа). Добавляли дополнительное количество 2-тиофенсульфонилхлорида (50 мг, 0,27 ммоль) при постоянном перемешивании в течение 3 часов. Слои оставляли для разделения. Органический слой промывали два раза водой, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (1,67 г, 96%) в виде серого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{12}H_8BrNO_2S_2$ m/z 342 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 21

1-(2-Тиенилсульфонил)-4-винил-1H-индол

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного соединения 15, с использованием 4-бром-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индола (500 мг, 1,46 ммоль; Промежуточное соединение 20), трибутил(винил)станнана (всего 0,864 мл, 2,92 ммоль) и Pd(PPh₃)₂OAc₂ (всего 55 мг, 0,073 ммоль). Указанное в заголовке соединение (333 мг, 79%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{14}H_{11}NO_2S_2$ m/z 290 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 22

1-(2-Тиенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного соединения 16, с использованием 1-(2-тиенилсульфонил)-4-винил-1H-индола (333 мг, 1,15 ммоль; Промежуточное соединение 21), OsO₄ (15 мг, 0,06 ммоль), 2,6-лутидина (268 мкл, 2,30 ммоль) и периодата натрия (0,984 г, 4,60 ммоль). Указанное в заголовке соединение получали (306 мг, 91%, все еще оставалось некоторое количество диоксана, в соответствии с данными НЯМР) в виде черной смолы. MS (ESI+) для $C_{13}H_9NO_3S_2$ m/z 292 (M+H)⁺.

Пример 38

4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

1-(2-Тиенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (51 мг, 0,18 ммоль;

Промежуточное соединение 22), 1-ВОС-пиперазин (65 мг, 0,35 ммоль), уксусную кислоту (100 мкл, 1,75 ммоль) и NaB(OAc)₃H (111 мг, 0,53 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 18-44% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (32 мг, 31%) получали в виде коричневого

твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{19}N_3O_2S_2$ m/z 362 (M+H)⁺.

Пример 39

N-Этил-N-{[1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}этанамина, трифторацетат
 1-(2-Тиенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (51 мг, 0,18 ммоль;
 Промежуточное соединение 22), N-этилэтанамина (36 мкл, 0,35 ммоль), уксусную
 кислоту (100 мкл, 1,75 ммоль) и NaB(OAc)₃H (111 мг, 0,53 ммоль), в указанном порядке,
 добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в
 течение 720 сек при 130°C, фильтровали, концентрировали и очищали с
 использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-50% MeCN, 0,1% ТФУ).
 Указанное в заголовке соединение (7 мг, 9%) получали в виде коричневого твердого
 вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{20}N_2O_2S_2$ m/z 349 (M+H)⁺.

Пример 40

4-(Пирролидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат
 Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 39, с
 использованием пирролидина (29 мкл, 0,35 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ
 (Система А, 21-48% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (34 мг, 43%)
 получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{18}N_2O_2S_2$ m/z 347
 (M+H)⁺.

Пример 41

4-[(4-Пропилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол,
 бис(трифторацетат)

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 39, с
 использованием дигидробромида 1-пропилпиперазина (102 мг, 0,35 ммоль).
 Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 19-45% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в
 заголовке соединение (24 мг, 45%) получали в виде серого твердого вещества. MS (ESI+
) для $C_{20}H_{25}N_3O_2S_2$ m/z 404 (M+H)⁺.

Пример 42

N,N-Диметил-1-[1-(2-тиенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамина, трифторацетат
 Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 39, с
 использованием гидрохлорида диметиламина (29 мг, 0,35 ммоль). Препаративная
 ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-45% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке
 соединение (20 мг, 26%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+)
 для $C_{15}H_{16}N_2O_2S_2$ m/z 321 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 23

Пиридин-3-сульфонилхлорид, гидрохлорид

Пиридин-3-сульфоновую кислоту (3,00 г, 18,8 ммоль) и PCl₅ (4,79 г, 23,0 ммоль)
 смешивали в POCl₃ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали и подвергали кипячению
 с обратным холодильником при 120°C в течение ночи (15 часов). Охлаждали до
 комнатной температуры, разбавляли при помощи CHCl₃ (20 мл) и насыщали при
 помощи HCl (газ). Это давало выделение белого осадка, который отфильтровывали,
 промывали при помощи CHCl₃ и сушили при пониженном давлении с получением
 указанного в заголовке соединения (3,36 г, 83%) в виде белого порошка.

Промежуточное соединение 24

4-Бром-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол

Водный раствор 2М NaOH (1 мл) добавляли к перемешиваемой смеси гидрохлорида
 пиридин-3-сульфонилхлорида (240 мг, 1,12 ммоль; Промежуточное соединение 23), 4-
 броминдола (200 мг, 1,02 ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (35 мг, 0,10 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут и слои оставляли для разделения. Органический слой промывали два раза разбавленным водным раствором NaOH, сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (325 мг, 95%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{13}H_9BrN_2O_2S$ m/z 337 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 25

1-(Пиридин-3-илсульфонил)-4-винил-1H-индол

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного соединения 15, с использованием 4-бром-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индола (285 мг, 0,85 ммоль; Промежуточное соединение 24) в безводном MeCN (5 мл, один флакон), трибутил(винил)станнана (0,494 мл, 1,69 ммоль) и Pd(PPh₃)₂OAc₂ (32 мг, 0,042 ммоль). Флэш-хроматография (1% MeOH в DCM) давала указанное в заголовке соединение (208 мг, 80%) в виде желтого вязкого масла. MS (ESI+) для $C_{15}H_{12}N_2O_2S$ m/z 285 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 26

1-(Пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для промежуточного соединения 16, с использованием 1-(пиридин-3-илсульфонил)-4-винил-1H-индола (208 мг, 0,73 ммоль; Промежуточное соединение 25), OsO₄ (9 мг, 0,04 ммоль), 2,6-лутидин (170 мкл, 1,46 ммоль) и периодата натрия (0,625 г, 2,92 ммоль). После однократной очистки флэш-хроматографией, некоторое вещество оставалось нерастворимым в DCM/MeOH, и его отфильтровывали. Указанное в заголовке соединение (123 мг, 59%, все еще оставалось некоторое количество диоксана, в соответствии с данными НЯМР) получали в виде черной смолы. MS (ESI+) для $C_{14}H_{10}N_2O_3S$ m/z 287 (M+H)⁺.

Пример 43

4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол, трис(трифторацетат)

1-(Пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (41 мг, 0,14 ммоль; Промежуточное соединение 26), 1-ВОС-пиперазин (53 мг, 0,29 ммоль), уксусную кислоту (82 мкл, 1,43 ммоль) и NaB(OAc)₃H (91 мг, 0,43 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Добавляли дополнительное количество 1-ВОС-пиперазина (27 мг, 0,14 ммоль), уксусной кислоты (41 мкл, 0,72 ммоль) и NaB(OAc)₃H (45 мг, 0,21 ммоль). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 900 сек при 130°C. Смесь фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 13-33% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (9 мг, 9%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{20}N_4O_2S$ m/z 357 (M+H)⁺.

Пример 44

N,N-Диметил-1-[1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамин, бис(трифторацетат)

1-(Пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (41 мг, 0,14 ммоль; Промежуточное соединение 26), гидрохлорида диметиламина (23 мг, 0,29 ммоль), уксусную кислоту (82 мкл, 1,43 ммоль) и NaB(OAc)₃H (91 мг, 0,43 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Добавляли дополнительное количество

гидрохлорида диметиламина (12 мг, 0,14 ммоль), уксусной кислоты (41 мкл, 0,72 ммоль) и NaB(OAc)₃H (45 мг, 0,21 ммоль) Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 900 сек при 130°C, фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 18-45% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (5 мг, 7%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₁₆H₁₇N₃O₂S m/z 316 (M+H)⁺.

Пример 45

1-(Пиридин-3-илсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 44, с использованием пирролидина (24 мкл, 0,29 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 22-48% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (12 мг, 15%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₁₈H₁₉N₃O₂S m/z 342 (M+H)⁺.

Пример 46

1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат K₂CO₃ (59 мг, 0,43 ммоль) и пирролидин (35 мкл, 0,43 ммоль) добавляли к 4-(бромметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индолу (30 мг, 0,086 ммоль; Промежуточное соединение 2) в безводном MeCN (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению при 150°C в течение 600 сек. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали и очищали препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 25-52% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (23 мг, 60%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для C₁₉H₂₀N₂O₂S m/z 341 (M+H)⁺.

Пример 47

N,N-Диметил-1-[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамин, трифторацетат Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 46, с использованием гидрохлорида диметиламина (35 мг, 0,43 ммоль) и K₂CO₃ (118 мг, 0,86 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-46% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (20 мг, 55%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для C₁₇H₁₈N₂O₂S m/z 315 (M+H)⁺.

Сравнительный пример 48

4-{[(1-Метилпирролидин-3-ил)окси]метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат

1-Метилпирролидин-3-ол (3,2 мг, 0,030 ммоль) растворяли в безводном ТГФ (1 мл) и добавляли карбонат калия (7,9 мг, 0,060 ммоль) и смесь нагревали в STEM-блоке при 75°C. Через 20 минут добавляли 4-(бромметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол (0,01 г, 0,03 ммоль; Промежуточное соединение 2) и смесь нагревали еще в течение 1 часа. Добавляли воду (2 мл) и этилацетат (2 мл) и смесь разделяли. Органический слой эстрагировали насыщенным соевым раствором (2 мл) и растворитель выпаривали. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 10-40% MeCN 0,1% ТФУ) с получением 2,9 мг (14%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтой смолы. MS (ESI+) для C₂₀H₂₂N₂O₃S m/z 371 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 27

4-Бром-1H-индол-3-карбальдегид

POCl₃ (1,02 г, 6,63 ммоль) добавляли по каплям к охлажденному льдом DMF (3 мл) и перемешивали в течение 15 минут. Медленно добавляли 4-броминдол (1,00 г, 5,10 ммоль) в DMF (1 мл). Смесь нагревали до 35°C при постоянном перемешивании в

течение 1,20 часа (образовывался желтый осадок). Реакционную смесь охлаждали на льду и обрабатывали льдом и 20% масс/масс водным раствором NaOH до pH 14 (ярко-розовый цвет). Нагревание при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 минут давало желтый прозрачный раствор, в котором происходило
 5 выделение белого осадка, когда его оставляли для доведения до комнатной температуры. Осадок отфильтровывали, промывали ледяной водой и сушили при пониженном давлении в течение уикенда с получением указанного в заголовке соединения (1,14 г, 65%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+) для
 10 C_9H_6BrNO m/z 224 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 28

4-Бром-3-метил-1H-индол

ЛАН (1,0М в ТГФ, 5,75 мл, 5,75 ммоль) добавляли по каплям к подвергаемому
 15 кипячению с обратным холодильником 4-бром-1H-индол-3-карбальдегиду (644 мг, 2,87 ммоль; Промежуточное соединение 27) в безводном ТГФ (20 мл). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 часа, давали достичь комнатной температуры и гасили водой (220 мкл), масс/масс 15% водным раствором NaOH (220 мкл) и водой (650 мкл). Полученный осадок отфильтровывали, фильтрат концентрировали и
 20 остаток эстрагировали водным раствором NaOH (10 мл) и DCM (2×10 мл). Органические слои объединяли с объединенными слоями полученной ранее партии этого промежуточного соединения (следуя процедуре этого эксперимента и исходя из 4-бром-1H-индол-3-карбальдегида, 100 мг, 0,45 ммоль; Промежуточное
 25 соединение 27), сушили и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (556 мг, 80%) в виде светло-коричневого масла. MS (ESI+) для C_9H_8BrN m/z 210 ($M+H$)⁺.

Промежуточное соединение 29

4-Бром-3-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

Водный раствор 4М NaOH (3 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 4-бром-3-метил-1H-индола (456 мг, 2,17 ммоль; Промежуточное соединение 28),
 30 бензолсульфонилхлорида (306 мкл г, 2,39 ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (74 мг, 0,22 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, объединяли с полученной ранее партией этого промежуточного соединения (следуя
 35 процедуре этого эксперимента и исходя из 4-бром-3-метил-1H-индола, 100 мг, 0,48 ммоль; Промежуточное соединение 28), промывали два раза водой, сушили и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (DCM/гексан 1:3). Продукт (650 мг, 70%) получали в виде белого
 40 твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{15}H_{12}BrNO_2S$ m/z 350 (Моноизотоп+H)⁺.

Промежуточное соединение 30

3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол

Трибутил(винил)станнан (0,400 мл, 1,37 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2OAc_2$ (51 мг, 0,069 ммоль)
 45 добавляли к 4-бром-3-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индолу (240 мг, 0,69 ммоль; Промежуточное соединение 29) в безводном MeCN (4 мл). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 180°C в течение 720 сек. Смесь объединяли с полученными ранее партиями этого промежуточного соединения (следуя
 50 процедуре этого эксперимента и исходя из 4-бром-3-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индола, 50 и 310 мг; Промежуточное соединение 29), фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли флэш-хроматографией (30% гексана в DCM). Это давало продукт (420 мг, 82%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}NO_2S$ m/z

298 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 31

3-Метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

OsO₄ (29 мг, 0,12 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 3-метил-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индола (342 мг, 1,15 ммоль; Промежуточное соединение 30) и 2,6-лутидина (268 мкл, 2,3 ммоль) в диоксане (15 мл). Бесцветная смесь становилась черной в течение 1 минуты. Добавляли раствор периодата натрия (0,984 г, 4,6 ммоль) в воде (5 мл, нагретой для растворения). Сразу образовывался серый осадок. Смесь перемешивали в течение 50 минут, объединяли с полученной ранее партией этого промежуточного соединения (следуя процедуре этого эксперимента и исходя из 3-метил-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индола, 70 мг; Промежуточное соединение 30), экстрагировали водой (30 мл) и DCM (2×30 мл). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (463 мг, 89%) в виде черного твердого вещества. MS (ESI⁺) для C₁₆H₁₃NO₃S m/z 300 (M+H)⁺.

Пример 49

3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

3-Метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (40 мг, 0,13 ммоль; Промежуточное соединение 31), 1-BOC-пиперазин (50 мг, 0,27 ммоль), уксусную кислоту (76 мкл, 1,34 ммоль) и NaB(OAc)₃H (85 мг, 0,40 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-45% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (32 мг, 40%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI⁺) для C₂₀H₂₃N₃O₂S m/z 370 (M+H)⁺.

Пример 50

3-Метил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

3-Метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (40 мг, 0,13 ммоль; Промежуточное соединение 31), 1-метилпиперазин (27 мг, 0,27 ммоль), уксусную кислоту (76 мкл, 1,34 ммоль) и NaB(OAc)₃H (85 мг, 0,40 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C, фильтровали, концентрировали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (31 мг, 38%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI⁺) для C₂₁H₂₅N₃O₂S m/z 384 (M+H)⁺.

Пример 51

3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат
Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 50, с использованием пирролидина (22 мкл, 0,27 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 28-53% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (20 мг, 32%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI⁺) для C₂₀H₂₂N₂O₂S m/z 355 (M+H)⁺

Пример 52

N,N-Диметил-1-[3-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метанамин, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 50, с использованием гидрохлорида диметиламина (22 мг, 0,27 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (12 мг, 20%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{20}N_2O_2S$ m/z 329 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 32

4-Бром-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

4-Бром-6-метоксииндол (0,07 г, 0,3 ммоль) растворяли в безводном дихлорметане (4 мл) и добавляли бензолсульфонилхлорид (0,06 г, 0,3 ммоль), бисульфат тетрабутиламмония (0,01 г, 0,01 ммоль) и 4 н. раствор NaOH (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 минут. Смесь эстрагировали водой (2×4 мл), сушили (Na₂SO₄) и упаривали. Неочищенный продукт объединяли с полученной ранее партией этого промежуточного соединения (следуя процедуре этого эксперимента и исходя из 4-бром-6-метоксииндола (0,35 г, 1,5 ммоль). MS (ESI+) для $C_{15}H_{12}BrNO_3S$ m/z 366 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 33

6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол

4-Бром-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол (0,33 г, 0,9 ммоль; Промежуточное соединение 32) растворяли в безводном толуоле (4 мл) и добавляли трибутил(винил)станнан (0,53 мл, 1,8 ммоль) и ацетат бис(трифенилфосфин)палладия(II) (0,03 г, 0,05 ммоль). Смесь перемешивали в STEM-блоке при 110°C в течение 16 часов. Неочищенный продукт объединяли с полученной ранее партией этого промежуточного соединения, фильтровали и растворитель выпаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией с использованием смеси изогексан:дихлорметан 1:1 в качестве элюента с получением 0,30 г (89%) указанного в заголовке соединения. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}NO_3S$ m/z 314 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 34

6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол (0,27 г, 0,9 ммоль; Промежуточное соединение 33) растворяли в диоксане (24 мл) и добавляли 2,6-лутидин (0,2 мл, 1,7 ммоль). Добавляли тетраоксид осмия (0,011 г, 0,04 ммоль) и через 15 минут перемешивания цвет смеси изменялся до черного. Добавляли периодат натрия (0,74 г, 3,4 ммоль), растворенный в воде (8 мл, нагретой для растворения), и начиналось образование осадка. После 1 часа перемешивания при комнатной температуре смесь распределяли между 2 н. раствором HCl и дихлорметаном. Органический слой сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 0,41 г неочищенного продукта. MS (ESI+) для $C_{16}H_{13}NO_4S$ m/z 316 (M+H)⁺.

Пример 53

6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (0,03 г, 0,1 ммоль; Промежуточное соединение 34) растворяли в безводном ТГФ (2 мл) и добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,035 г, 0,2 ммоль), уксусную кислоту (0,05 мл, 1,0 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (0,061 г, 0,3 ммоль). Смесь подвергали микроволновому облучению при 130°C в течение 600 сек. Смесь фильтровали и

растворитель выпаривали. Остаток растворяли в 1,5 мл метанола и добавляли несколько капель концентрированной HCl и смесь обрабатывали в STEM-блоке для удаления ВОС-защиты при 50°C в течение 1 часа. Смесь очищали препаративной ВЭЖХ/УФ, (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ) с получением 15 мг (25%) продукта в виде коричневой смолы. MS (ESI+) для $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ m/z 386 (M+H)⁺.

Пример 54

{[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 53, с использованием гидрохлорида диметиламина (0,021 г, 0,3 ммоль). Выход: 16 мг (38%) коричневой смолы после очистки препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ). MS (ESI+) для $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ m/z 345 (M+H)⁺.

Пример 55

6-Метокси-4-{[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 53, с использованием (2R)-2-метилпиперазина (0,025 г, 0,3 ммоль). Выход: 22 мг (37%) коричневой смолы после очистки препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ). MS (ESI+) для $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Пример 56

6-Метокси-4-{[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 53, с использованием (2S)-2-метилпиперазина (0,025 г, 0,3 ммоль). Выход: 26 мг (44%) коричневой смолы после очистки препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ). MS (ESI+) для $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Пример 57

6-Метокси-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 53, с использованием 1-метилпиперазина (0,03 мл, 0,3 ммоль). Выход: 40 мг (67%) серой смолы после очистки препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ). MS (ESI+) для $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Пример 58

4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 53, с использованием ВОС-гомипиперазина (0,051 г, 0,3 ммоль). Выход: 41 мг (69%) светло-коричневой смолы после очистки препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ). MS (ESI+) для $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Пример 59

6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 53, с использованием пирролидина (0,02 мл, 0,2 ммоль). Выход: 27 мг (59%) коричневой смолы после очистки препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ). MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ m/z 371 (M+H)⁺.

Пример 60

2-[[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}(метил)амино]этанол, трифторацетат

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 53, с использованием 2-(метиламино)этанола (0,02 мл, 0,1 ммоль). Выход: 11 мг (30%)
 5 коричневой смолы после очистки препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А 20-50% MeCN 0,1% ТФУ). MS (ESI+) для $C_{19}H_{22}N_2O_4S$ m/z 375 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 35

4-Бром-6-фтор-1H-индол

10 1-Бром-5-фтор-2-метил-3-нитробензол (2,00 г, 8,55 ммоль) и (диметоксиметил)диметиламин (5,66 мл, 42,7 ммоль) в безводном DMF (20 мл) подвергали кипячению с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 8 часов, затем при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли при помощи DCM
 15 и экстрагировали 5 раз водой. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в AcOH (10 мл) и добавляли по каплям к кипящей смеси Fe(s, тонкодисперсный порошок) в AcOH (10 мл). Смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 40 минут, распределяли между DCM и насыщенным водным раствором Na₂CO₃/насыщенным
 20 соевым раствором (смесь фильтровали через целит до фазового разделения). Водный слой экстрагировали снова при помощи DCM. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Очистку осуществляли колоночной флэш-хроматографией (DCM/гексан 1:3) с получением указанного в заголовке соединения (660 мг, 39%) в
 25 виде желтого масла. MS (ESI+) для C_8H_5BrFN m/z 214 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 36

4-Бром-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

Водный раствор 4 M NaOH (5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси 4-бром-6-фтор-1H-индола (500 мг, 2,34 ммоль; Промежуточное соединение 35),
 30 бензолсульфонилхлорида (329 мкл г, 2,57 ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (78 мг, 0,23 ммоль) в DCM (30 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа, объединяли с полученной ранее партией этого промежуточного соединения (следуя процедуре этого эксперимента и исходя из 4-бром-6-фтор-1H-индола, 152 мг, 0,71
 35 ммоль; Промежуточное соединение 35), промывали два раза водой, сушили и концентрировали. Продукт (1,08 г, 100%) получали в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{14}H_9BrFNO_2S$ m/z 354 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 37

6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол

40 Трибутил(винил)станнан (0,413 мл, 1,41 ммоль) и Pd(PPh₃)₂OAc₂ (53 мг, 0,071 ммоль) добавляли в 2 флакона для микроволнового нагрева, содержащих 4-бром-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол (250 мг, 0,71 ммоль; Промежуточное соединение 36) в безводном MeCN (4 мл) каждый. Реакционную смесь подвергали микроволновому
 45 облучению при 180°C в течение 720 сек. Смесь объединяли с полученной ранее партией этого промежуточного соединения (следуя процедуре этого эксперимента и исходя из 4-бром-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индола, 50 мг; Промежуточное
 50 соединение 36), фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли флэш-хроматографией (гексан/DCM 2:1). Это давало продукт (316 мг, 68%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{16}H_{12}FNO_2S$ m/z 302 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 38

6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

OsO₄ (26 мг, 0,1 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индола (309 мг, 1,03 ммоль; Промежуточное соединение 37) и 2,6-лутидина (239 мкл, 2,05 ммоль) в диоксане (18 мл). Бесцветная смесь становилась черной в течение 1 минуты. Добавляли раствор периодата натрия (0,877 г, 4,1 ммоль) в воде (6 мл, нагретой для растворения). Сразу образовывался серый осадок. Смесь перемешивали в течение 15 минут, экстрагировали водой (30 мл) и DCM (2×30 мл). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (326 мг, 105%) в виде черного твердого вещества. MS (ESI+) для C₁₅H₁₀FN₃O₃S m/z 304 (M+H)⁺.

Пример 61

6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат) 6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (38 мг, 0,13 ммоль; Промежуточное соединение 38), 1-BOC-пиперазин (47 мг, 0,25 ммоль), уксусную кислоту (72 мкл, 1,25 ммоль) и NaB(OAc)₃H (80 мг, 0,38 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C, фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (35 мг, 47%) получали в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+) для C₁₉H₂₀FN₃O₂S m/z 374 (M+H)⁺.

Пример 62

4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 61, с использованием 1-BOC-гомопиперазина (50 мг, 0,25 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (35 мг, 45%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₀H₂₂FN₃O₂S m/z 388 (M+H)⁺.

Пример 63

6-Фтор-4-[(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (38 мг, 0,13 ммоль; Промежуточное соединение 38), (2S)-2-метилпиперазин (25 мг, 0,25 ммоль), уксусную кислоту (72 мкл, 1,25 ммоль) и NaB(OAc)₃H (80 мг, 0,38 ммоль), в указанном порядке, добавляли к безводному ТГФ (4 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C, фильтровали, концентрировали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 25-55% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (13 мг, 17%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₀H₂₂FN₃O₂S m/z 388 (M+H)⁺.

Пример 64

6-Фтор-4-[(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 63, с использованием (2R)-2-метилпиперазина (25 мг, 0,25 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 23-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (16 мг, 20%) получали в виде светло-коричневого твердого вещества. MS

(ESI+) для $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ m/z 388 (M+H)⁺.

Пример 65

6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 63, с использованием пирролидина (21 мкл, 0,25 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 25-55% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (22 мг, 37%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}FN_2O_2S$ m/z 359 (M+H)⁺.

Пример 66

2-[[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил](метил)амино]этанол, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 63, с использованием 2-(метиламино)этанола (20 мкл, 0,25 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (25 мг, 42%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{19}FN_2O_3S$ m/z 363 (M+H)⁺.

Пример 67

{[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 63, с использованием гидрохлорида диметиламина (20 мг, 0,25 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 22-52% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (15 мг, 27%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{17}FN_2O_2S$ m/z 333 (M+H)⁺.

Пример 68

6-Фтор-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

Следовали экспериментальной процедуре, описанной для Примера 63, с использованием 1-метилпиперазина (28 мкл, 0,25 ммоль). Препаративная ВЭЖХ/УФ (Система А, 22-52% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (15 мг, 27%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}FN_3O_2S$ m/z 388 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 39

1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-6-ол

Получали с использованием процедуры, описанной для Примера 70, с использованием 6-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индола (0,018 г, 0,05 ммоль; Пример 59). Выход: 12 мг (71%) коричневатого-красного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ m/z 357 (M+H)⁺.

Пример 69

1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-6-ил диметилкарбамат, трифторацетат

1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол-6-ол (12,2 мг; 0,034 ммоль; Промежуточное соединение 39) растворяли в 1 мл пиридина и добавляли диметилкарбамоилхлорид (18,0 мг; 0,171 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 1 часа. Из реакционной смеси отгоняли растворитель и неочищенное вещество очищали препаративной ВЭЖХ. Выход: 4,9 мг (25%). MS (ESI+) для $C_{22}H_{25}N_3O_4S$ m/z 428 (M+H)⁺.

Пример 70

4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-6-ол

К 4-(1,4-диазепан-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индолу (0,12 г, 0,03 ммоль; Пример 58) добавляли 33% HBr в уксусной кислоте (2 мл) и смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в STEM-блоке при 125°C в течение 20 часов, что давало 70% конверсию в продукт. Добавляли дополнительное количество HBr в уксусной кислоте (1 мл) и смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение еще 20 часов, что давало 90% конверсию в продукт. Добавляли дополнительное количество HBr в уксусной кислоте (1 мл) и смесь подвергали кипячению с обратным холодильником еще в течение 21 часа. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный раствор NaHCO₃ (вспенивание) вплоть до достижения нейтрального pH. Смесь эстрагировали 3*EtOAc/этанол (10:1). Органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель выпаривали с получением 9,5 мг (82%) коричневатого-красного твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₀H₂₃N₃O₃S m/z 386 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 40

трет-Бутил 4-[(6-метокси-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилат
40% масс/масс водный раствор NaOH (1 мл) добавляли к трет-бутил 4-({1-[(4-фторфенил)сульфонил]-6-метокси-1H-индол-4-ил}метил)пиперазин-1-карбоксилату (626 мг, 1,12 ммоль) в EtOH (10 мл). Реакционную смесь подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 1,5 часа, давали достичь комнатной температуры и эстрагировали DCM (2×50 мл) и водой (40 мл). Органические слои объединяли, сушили и концентрировали с получением 450 мг неочищенного продукта. Очистку осуществляли при помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 30-65% MeCN, 0,1% NH₄OAc). Остаток эстрагировали DCM и водой и органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (130 мг, 32%, исходя из 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-6-метокси-4-винил-1H-индола; получен в соответствии со способом получения Промежуточного соединения 33) в виде светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для C₁₉H₂₇N₃O₃ m/z 346 (M+H)⁺.

Пример 71

1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, ацетат NaH (6 мг, 0,14 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к трет-бутил 4-[(6-метокси-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилату (10 мг, 0,029 ммоль; Промежуточное соединение 40) в безводном ТГФ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 минут, добавляли 4-фторбензолсульфонилхлорид (8 мг, 0,044 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали на льду и гасили при помощи льда и ТГФ выпаривали. Остаток растворяли в MeOH (3 мл) и добавляли концентрированную HCl (0,5 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек, концентрировали до уменьшения объема до ~1,5 мл, с последующим фильтрованием и очисткой с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 25-55% MeCN, 0,1% NH₄OAc). Указанное в заголовке соединение (5 мг, 39%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₀H₂₂FN₃O₃S m/z 404 (M+H)⁺.

Пример 72

6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1-[[3-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1H-индол, бис(трифторацетат)

NaH (8 мг, 0,20 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к трет-бутил 4-[(6-метокси-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилату (23 мг, 0,067 ммоль;

Промежуточное соединение 40) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут, добавляли 3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (16 мкл, 0,099 ммоль) в безводном ТГФ (2 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество NaH (1 экв.) и 3-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (1,5 экв.) при постоянном перемешивании в течение 1 часа 30 минут. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.) при постоянном перемешивании в течение 1 часа. Смесь охлаждали на льду, гасили добавлением нескольких капель воды и подкисляли концентрированной HCl (0,5 мл). ТГФ выпаривали и добавляли MeOH (1,5 мл). Смесь подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек, с последующим фильтрованием и очисткой с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 33-63% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (10 мг, 21%) получали в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₁H₂₂F₃N₃O₃S m/z 454 (M+H)⁺.

Пример 73

1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

NaH (18 мг, 0,47 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к трет-бутил 4-[(6-метокси-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилату (23 мг, 0,067 ммоль; Промежуточное соединение 40) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, и цвет изменялся от оранжевого до зеленого. Добавляли 2-хлорбензолсульфонилхлорид (36 мкл, 0,27 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.) при постоянном перемешивании 1,40 часа. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.), перемешивали в течение 15 минут, с последующим добавлением 2-хлорбензолсульфонилхлорида (1 экв.) при постоянном перемешивании в течение 2 часов. Это давало ~90% конверсию в продукт. Смесь охлаждали на льду, гасили добавлением нескольких капель воды и экстрагировали DCM (×2) и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (10 мг, 24%) получали в виде синего твердого вещества. MS (ESI+) для C₂₀H₂₂ClN₃O₃S m/z 420 (M+H)⁺.

Пример 74

1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

NaH (18 мг, 0,47 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к трет-бутил 4-[(6-метокси-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилату (23 мг, 0,067 ммоль; Промежуточное соединение 40) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, и цвет изменялся от оранжевого до зеленого. Добавляли 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорид (60 мг, 0,27 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.) при постоянном перемешивании в течение 1,40 часа. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.), перемешивали в течение 15 минут, с последующим добавлением 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорида (2 экв.) при постоянном перемешивании в течение 2 часов. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.) и 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорида (1 экв.) при постоянном перемешивании в течение ночи. Это давало ~80% конверсию в продукт.

Смесь охлаждали на льду, гасили добавлением нескольких капель воды и эстрагировали DCM (×2) и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (14 мг, 32%) получали в виде синего твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{24}ClN_3O_3S$ m/z 434 (M+H)⁺.

Пример 75

1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

NaH (18 мг, 0,47 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к трет-бутил 4-[(6-метокси-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилату (23 мг, 0,067 ммоль; Промежуточное соединение 40) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, и цвет изменялся от оранжевого до зеленого. Добавляли 2,5-диметоксибензолсульфонилхлорид (63 мг, 0,27 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.) при постоянном перемешивании в течение 1,40 часа. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.), перемешивали в течение 15 минут, с последующим добавлением 2,5-диметоксибензолсульфонилхлорида (2 экв.) при постоянном перемешивании в течение 2 часов. Смесь охлаждали на льду, гасили добавлением нескольких капель воды и эстрагировали DCM (×2) и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (14 мг, 31%) получали в виде синего твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{22}H_{27}N_3O_5S$ m/z 446 (M+H)⁺.

Пример 76

2-{[6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-1-ил]сульфонил}бензонитрил, бис(трифторацетат)

NaH (18 мг, 0,47 ммоль, 60% в минеральном масле) добавляли к трет-бутил 4-[(6-метокси-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилату (23 мг, 0,067 ммоль; Промежуточное соединение 40) в безводном ТГФ (1,5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 минут, и цвет изменялся от оранжевого до зеленого. Добавляли 2-цианобензолсульфонилхлорид (54 мг, 0,27 ммоль) в безводном ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Добавляли дополнительное количество NaH (2 экв.) и 2-цианобензолсульфонилхлорида (1 экв.) при постоянном перемешивании 1,40 часа. Добавляли дополнительное количество NaH (3 экв.), перемешивали в течение 15 минут, с последующим добавлением 2-цианобензолсульфонилхлорида (1 экв.) при постоянном перемешивании в течение 2 часов. Это давало ~70% конверсию в продукт. Смесь охлаждали на льду, гасили добавлением нескольких капель воды и эстрагировали DCM (×2) и насыщенным соевым раствором. Органические слои объединяли, сушили и концентрировали. Остаток растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5 мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек. Смесь фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 16-47% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (13 мг, 31%) получали в виде синего

твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{22}N_4O_3S$ m/z 411 (M+H)⁺.

Пример 77

({ 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил} метил)амин, трифторацетат

К 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-карбальдегиду (30 мг, 0,10 ммоль; Промежуточное соединение 13) в безводном MeOH (2 мл) добавляли ацетат аммония (76 мг, 1,0 ммоль) и $NaBH_3CN$ (19 мг, 0,30 ммоль). Смесь подвергали микроволновому облучению в течение 10 минут при 130°C с последующим фильтрованием и очисткой с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Это давало указанное в заголовке соединение (5 мг, 12%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{15}H_{13}FN_2O_2S$ m/z 288 [M-NH₂]⁺.

Пример 78

N-({ 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил} метил)этанамин, трифторацетат Этиламин (2М в ТГФ, 0,20 мл, 0,40 ммоль) добавляли к 1-[(4-фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-карбальдегиду (30 мг, 0,10 ммоль; Промежуточное соединение 13) в безводном ТГФ (3 мл). Смесь перемешивали в течение 20 минут, с последующим добавлением уксусной кислоты (57 мкл, 0,99 ммоль) и $NaBH_3(OAc)_3$ (105 мг, 0,50 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению в течение 30 минут при 130°C, фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% ТФУ). Это давало указанное в заголовке соединение (4 мг, 10%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{17}FN_2O_2S$ m/z 333 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 41

4-Бром-3-метил-2-нитрофенол

2-Нитро-3-метилфенол (10 г, 65 ммоль) растворяли в $CHCl_3$ (10 мл) и охлаждали на льду. Br_2 (3,2 мл, 62 ммоль) растворяли в концентрированной уксусной кислоте (7,5 мл) и добавляли по каплям к раствору. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Добавляли лед и слои разделяли. Водный слой экстрагировали при помощи $CHCl_3$, объединенные органические слои промывали H_2O и насыщенным соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали с получением 4-бром-3-метил-2-нитрофенола, 15 г (99%).

Промежуточное соединение 42

4-Бром-3-метил-2-нитрофенилметилловый эфир

4-Бром-3-метил-2-нитрофенол (7,17 г, 31 ммоль, Промежуточное соединение 41) растворяли в ацетоне (50 мл). Добавляли K_2CO_3 (8,65 г, 62 ммоль), с последующим добавлением MeI (3,9 мл, 62 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов. Неочищенную смесь концентрировали, добавляли H_2O и смесь экстрагировали при помощи CH_2Cl_2 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали с получением 4-бром-3-метил-2-нитрофенилметилового эфира, 7 г (92%).

Промежуточное соединение 43

4-Бром-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол

4-Бром-3-метил-2-нитрофенилметилловый эфир (6,8 г, 27,6 ммоль, Промежуточное соединение 42) растворяли в DMF (20 мл). Добавляли диметилформамиддиметилацеталь (6 мл) и пирролидин (2,3 мл, 28 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 90°C в течение 18 часов. Реакционной смеси давали охладиться до температуры окружающей среды, добавляли CH_2Cl_2 и смесь экстрагировали при помощи H_2O , органический слой сушили над Na_2SO_4 , фильтровали

и концентрировали.

Неочищенное вещество растворяли в уксусной кислоте и добавляли по каплям к раствору Fe (4,5 г, 82 ммоль) в кипящей уксусной кислоте (40 мл). Реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение 30 минут и затем давали охладиться до температуры окружающей среды. Добавляли H₂O и смесь нейтрализовали при помощи Na₂CO₃, эстрагировали при помощи CH₂Cl₂, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (этилацетат/гептан 1:1) с получением 4-бром-7-метоксииндола в виде темного масла. Это вещество непосредственно использовали на следующей стадии.

4-Бром-7-метоксииндол (2 г, 8,8 ммоль) растворяли в CH₂Cl₂ (300 мл). Добавляли PhSO₂Cl (2,4 г, 9,4 ммоль), с последующим добавлением бисульфата тетрабутиламмония (0,34 г, 0,88 ммоль) и водного раствора 4М NaOH (17 мл), в указанном порядке. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 часов. Слои разделяли и водный слой эстрагировали при помощи CH₂Cl₂, промывали при помощи H₂O, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенное вещество перекристаллизовывали из этанола с получением 4-бром-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола, 0,9 г.

Пример 79

7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)

4-Бром-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол (200 мг, 0,55 ммоль, Промежуточное соединение 43), трибутилвинилолово (348 мг, 1,1 ммоль) и бис(ацетат)бис(трифенилфосфин)палладий(II) (46 мг, 0,06 ммоль) смешивали в безводном ацетонитриле (2 мл) и подвергали микроволновому нагреву при 180°C в течение 10 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (CHCl₃/гексан 7:3) с получением 4-винил-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола, 0,19 г, который непосредственно использовали на следующей стадии.

Это вещество (0,19 г, 0,61 ммоль) растворяли в диоксане (7 мл), добавляли 2,6-лутидин (0,13 г, 1,22 ммоль) и OsO₄ (23 мг, 0,09 ммоль) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение минуты и добавляли NaIO₄ (0,51 г, 2,4 ммоль) в H₂O (примерно 1 мл). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 30 минут. Добавляли CHCl₃ и смесь эстрагировали водным раствором 2М HCl, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 4-карбальдегид-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола. Неочищенный альдегид использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. 4-Карбальдегид-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол (0,25 г, 0,8 ммоль) растворяли в метаноле (10 мл), добавляли вос-пиперазин (0,3 г, 1,6 ммоль) и NaCNBH₃ (64 мг, 0,96 ммоль), с последующим добавлением уксусной кислоты (вплоть до достижения pH=5). Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 18 часов.

Реакционную смесь концентрировали и неочищенное вещество очищали колоночной хроматографией на диоксиде кремния (этилацетат/гептан 2:1) с получением трет-бутил 4-{[7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата, 0,38 г, который непосредственно использовали на следующей стадии. трет-Бутил 4-{[7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат (0,38 г, 0,78 ммоль) растворяли в метаноле (1 мл),

добавляли смесь метанол/концентрированная HCl 4:1 (1 мл) и реакционную смесь подвергали микроволновому нагреву при 100°C в течение 3 минут. Добавляли H₂O и смесь эстрагировали при помощи CHCl₃, водную фазу подщелачивали при помощи Na₂CO₃ и эстрагировали этилацетатом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта, который очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 150×30 мм, скорости потока 38 мл/минута, времени градиента 8,5 минут, используя систему элюента: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (15-45% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 12 мг (2,5%). Светло-коричневая смола. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 386.

Промежуточное соединение 44

4-Бром-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

Гидрид натрия (2,8 г, 60%, 70,4 ммоль) промывали гептаном для удаления минерального масла до реакции. Этот гидрид натрия смешивали с ТГФ (250 мл) и охлаждали на ледяной бане перед добавлением 4-броминдола (4,6 г, 23,5 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, а затем добавляли бензолсульфонилхлорид (6,22 г, 35,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли лед и воду, с последующим добавлением EtOAc. Фазы разделяли и водную фазу эстрагировали при помощи EtOAc два раза. Объединенные органические фазы сушили (MgSO₄) перед выпариванием растворителя. Полученный неочищенный продукт был достаточно чистым для использования на следующей стадии. Получали 8,52 г масла, которое отверждалось при выстаивании, выход 100%. MS (ESI⁺) для C₁₄H₁₀BrNO₂S m/z 336 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 45

1-(Фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол

4-Бром-1-(фенилсульфонил)-1H-индол (8,52 г, 25,3 ммоль, Промежуточное соединение 44) растворяли в безводном толуоле (20 мл) в атмосфере N₂(газ), а затем добавляли винилстаннан (16,07 г, 50,7 ммоль) и ацетат бис[трифенилфосфин]палладия(II) (0,95 г, 1,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 110°C в течение 16 часов, охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через слой целита и растворитель выпаривали. Полученное масло растворяли в ацетонитриле и гексане, фазы разделяли. Ацетонитрильную фазу упаривали и полученный неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 30% DCM в гексане. Выделяли 4,4 г желаемого продукт в виде белого твердого вещества, выход 62%. MS (ESI⁺) для C₁₆H₁₃NO₂S m/z 284 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 46

2-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол

1-(Фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол (190 мг, 0,7 ммоль, Промежуточное соединение 45) отвешивали в предварительно высушенную реакционную колбу и продували газообразным азотом в течение 1 часа. Добавляли безводный ТГФ (50 мл) и реакционную колбу охлаждали до -78°C перед добавлением LDA (0,35 мл, 0,7 ммоль, 2M). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут перед добавлением иодметана (95,2 мг, 0,7 ммоль). Реакционной смеси давали медленно достичь комнатной температуры в течение ночи. Добавляли 1 мл MeOH и реакционную смесь упаривали на диоксиде кремния. Очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием 20% DCM в гексане. Получали 61 мг белого твердого вещества,

выход 30%. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}NO_2S$ m/z 298 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 47

2-Метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

2-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол-4 (61 мг, 0,2 ммоль,

Промежуточное соединение 46) растворяли в диоксане (50 мл) перед добавлением 2,6-лутидина (44 мг, 0,4 ммоль). Добавляли тетраоксид осмия (2,61 мг, 0,01 ммоль) в виде твердого вещества. К раствору в диоксане добавляли периодат натрия (175 мг, 0,8 ммоль), растворенный в воде (6 мл) (нагретой для растворения). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли воду и DCM, фазы разделяли. Водную фазу эстрагировали при помощи DCM 5 раз. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 15% раствора DCM в гексане в качестве элюента. Получали 50 мг продукта в виде фиолетового масла, выход 83%. MS (ESI+) для $C_{16}H_{13}NO_3S$ m/z 300 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 48

трет-Бутил 4-{[2-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат

2-Метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (94 мг, 0,3 ммоль,

Промежуточное соединение 47) растворяли в ТГФ (безводн.) (4 мл) перед добавлением вос-пиперазина (87,7 мг, 0,5 ммоль), а затем уксусной кислоты (188 мг, 3,1 ммоль) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (199 мг, 0,9 ммоль).

Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреву в течение 720 сек при 130°C. Растворитель выпаривали, добавляли воду и DCM. Фазы разделяли и водную фазу эстрагировали при помощи DCM два раза. Объединенные органические фазы сушили ($MgSO_4$) и растворитель выпаривали. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ (30-60). Выделяли 110 мг в виде масла, выход 80%. MS (ESI+) для $C_{25}H_{31}N_3O_4S$ m/z 470 (M+H)⁺.

Пример 80

2-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, гидрохлорид трет-Бутил 4-{[2-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-

карбоксилат (110 мг, 0,23 ммоль, Промежуточное соединение 48) растворяли в MeOH (4 мл) и 1 мл концентрированной HCl и нагревали до 100°C в течение 3 минут в микроволновом устройстве. Растворитель выпаривали, получали 86 мг белого твердого вещества, выход 100%. MS (ESI+) для $C_{20}H_{23}N_3O_2S$ m/z 370 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 49

1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

1H-Индол-4-карбальдегид (0,300 г, 2,01 ммоль), бензолсульфонилхлорид (0,47 г, 2,67 ммоль) и бисульфат тетрабутиламмония (0,070 г, 0,21 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) и добавляли раствор NaOH (413 мг, 10,33 ммоль) в воде (3 мл).

Смесь перемешивали в течение ночи, разбавляли водой и эстрагировали дихлорметаном (×1). Объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и неочищенный продукт очищали через пробку из диоксида кремния с использованием 1% MeOH в дихлорметане в качестве элюента. Выход: 541 мг (95%). Белое твердое вещество. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 286,3.

Промежуточное соединение 50

1-трет-Бутил 2-метил 4-{[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1,2-дикарбоксилат

1-трет-Бутил 2-метил пиперазин-1,2-дикарбоксилат (0,205 г, 0,64 ммоль), 1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-карбальдегид (0,160 г, 0,56 ммоль, Промежуточное соединение 49) и уксусную кислоту (0,100 г, 1,68 ммоль) растворяли в MeOH (5 мл) и перемешивали в течение 3 минут перед добавлением цианоборогидрида натрия (0,060 г, 0,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, смесь упаривали и распределяли между водой и дихлорметаном. Органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 1% MeOH до 2,5% MeOH в дихлорметане. Бесцветное масло. Это промежуточное соединение использовали непосредственно на следующей стадии для получения Промежуточного соединения 51. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 514,6.

Промежуточное соединение 51

1-(трет-Бутоксикарбонил)-4-{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил} пиперазин-2-карбоновая кислота

1-трет-Бутил 2-метил 4-{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-1,2-дикарбоксилат (все количество Промежуточного соединения 50) растворяли в 1М КОН (3 мл) в MeOH (3 мл) и ТГФ (3 мл) и перемешивали в течение ночи. Смесь упаривали и разбавляли дихлорметаном и водой. pH доводили до 4 при помощи раствора 1 н. HCl (2,5 мл) и насыщенного раствора дигидрофосфата. Органическую фазу упаривали и очищали флэш-хроматографией с использованием 2,5% MeOH до 5% MeOH в дихлорметане. Выход: 85 мг (30%, рассчитано исходя из 1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-карбальдегида). Белое твердое вещество. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 500,4.

Пример 81

Метил 4-{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-2-карбоксилат, бис(трифторацетат)

1-трет-Бутил 2-метил 4-{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-1,2-дикарбоксилат (0,013 г, 0,025 ммоль, Промежуточное соединение 50) растворяли в дихлорметане (1 мл) и добавляли ТФУ (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и упаривали. Выход: 16 мг (100%). Бесцветное масло. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 414,6.

Пример 82

(4-{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-2-ил)метанол, бис(трифторацетат)

1М BN₃ в ТГФ (0,2 мл, 0,2 ммоль) добавляли по каплям к раствору 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-2-карбоновой кислоты (0,010 г, 0,020 ммоль, Промежуточное соединение 51) в ТГФ (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение 2 дней при комнатной температуре. Добавляли ТФУ (1 мл) и воду (0,5 мл) и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь упаривали и растворяли в MeOH, фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 150×30 мм, скорости потока 38 мл/минута, времени градиента 8,5 минут, используя системы для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (31-62% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 2,7 мг (22%). Бесцветное масло. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 386,4.

Общая процедура для восстановительного аминирования, используемого в

Примерах 83-87:

1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-карбальдегид (0,015 г, 0,053 ммоль, Промежуточное соединение 49), необходимый амин (0,16 ммоль) и уксусную кислоту (0,031 г, 0,53 ммоль) растворяли в ТГФ (1 мл) и добавляли

триацетоксиборогидрид натрия (0,033 г, 0,16 ммоль). Смеси перемешивали при 40°C в течение 3 часов, упаривали и очищали, как описано ниже:

Пример 83

(2-Метоксиэтил) {[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин, трифторацетат

Амин: 2-Метоксиэтиламин (0,012 г, 0,16 ммоль)

Очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 21×50 мм, скорости потока 25 мл/минута, времени градиента 11 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (11-41% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 22,3 мг. Бесцветная смола. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 345,4.

Пример 84

N-{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пропан-2-амин, трифторацетат

Амин: изопропиламин (0,0093 г, 0,16 ммоль)

Очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 21×50 мм, скорости потока 25 мл/минута, времени градиента 11 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (12-42% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 6,2 мг. Белое твердое вещество. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 329,4.

Пример 85

4-{[4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)

Амин: 1-(2-Метоксиэтил)пиперазин (0,015 г, 0,11 ммоль)

Очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 21×50 мм, скорости потока 25 мл/минута, времени градиента 11 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (9-39% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 24,1 мг (86%). Бесцветная смола. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 414,5.

Пример 86

((2R)-1-{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пирролидин-2-ил)метанол, трифторацетат

Амин: D-Пролинол (0,011 г, 0,11 ммоль)

Очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 21×50 мм, скорости потока 25 мл/минута, времени градиента 11 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (11-41% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали.

Выход: 23,0 мг (86%). Бесцветная смола. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 371,4.

Пример 87

4-Азетидин-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат

Амин: Азетидингидрохлорид (0,010 г, 0,11 ммоль)

Очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 21×50 мм, скорости потока 25 мл/минута, времени градиента 11 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (11-41% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 14,9 мг (64%).

Бесцветная смола. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 327,4.

Промежуточное соединение 52

Этил 4-бром-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилат

Целевую молекулу получали в соответствии со способом, описанным в литературе (Kruse, L.I., Meyer, M. D. Ergoline synthons. 2. Synthesis of 1,5-Dihydrobenz[cd]indol-4(3H)-ones and 1,3,4,5-Tetrahydrobenz[cd]indol-4-amines. J Org. Chem. 1984, 49, 4761-4768). MS (ESI⁺) для C₁₂H₁₂BrNO₃ m/z 298/300 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 53

Этил 4-бром-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат

Процедура: как описано для Промежуточного соединения 44.

Этил 4-бром-5-метокси-1H-индол-2-карбоксилат (1,5 г, 5,0 ммоль, Промежуточное соединение 52) давал 0,96 г белого порошка, выход 44%. MS (ESI⁺) для C₁₈H₁₆BrNO₅S m/z 438 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 54

Этил 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол-2-карбоксилат

Процедура: как описано для Промежуточного соединения 45. Этил 4-бром-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат (0,96 г, 2,2 ммоль,

Промежуточное соединение 53) давал количественный выход продукта в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI⁺) для C₂₀H₁₉NO₅S m/z 386 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 55

Этил 4-формил-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат

Процедура, как описано для Промежуточного соединения 47.

Этил 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-винил-1H-индол-2-карбоксилат (860 мг, 2,2 ммоль, Промежуточное соединение 54) давал 440 мг продукта в виде не совсем белого твердого вещества, выход 51%. MS (ESI⁺) для C₁₉H₁₇NO₆S m/z 388 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 56

Этил 4-{[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат

Процедура, как описано для Промежуточного соединения 48.

Этил 4-формил-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат (440 мг, 1,2 ммоль, Промежуточное соединение 55) давал 330 мг желаемого продукта в виде бесцветного твердого вещества, выход 52%. MS (ESI⁺) для C₂₈H₃₅N₃O₇S m/z 558 (M+H)⁺.

Пример 88

Этил 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксилат

Процедура, как описано для Примера 80.

Этил 4-{[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат (32 мг, 0,057 ммоль, Промежуточное соединение 56) давал 15,9 мг, выход 61% после препаративной очистки в нейтральных условиях. MS (ESI⁺) для C₂₃H₂₇N₃O₅S m/z 458 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 57

Литий 4-{[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат

Этил 4-{[4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-2-карбоксилат (330 мг, 0,6 ммоль, Промежуточное соединение 56) растворяли в ТГФ (10 мл) перед добавлением гидроксида лития (17 мг,

0,7 ммоль), с последующим добавлением 4 мл воды. Реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 24 часов, после чего реакция завершалась. Реакционную смесь упаривали. Это давало 3 г белого твердого вещества, которое промывали несколькими порциями горячего DCM, а затем горячего ТГФ. Объединенные промывочные фазы упаривали. Это давало 270 мг слегка коричневатого твердого вещества. Выход 83%. MS (ESI+) для $C_{26}H_{30}N_3O_7SLi$ m/z 530 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 58

трет-Бутил 4-{[5-метокси-2-[(метиламино)карбонил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат

4-{[4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-5-метокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (14 мг, 0,0274 ммоль, Промежуточное соединение 57) растворяли в DCM (5 мл) перед добавлением триэтиламина (11 мг, 109 ммоль), а затем гидрохлорида метиламина (4 мг, 0,055 ммоль). К реакционной смеси добавляли гидрохлорид диметиламинопропилкарбодиимида (11 мг, 0,055 ммоль) и 1-гидроксibenзотриазол (10 мг, 0,055 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 40°C в течение 24 часов. Добавляли воду и фазы разделяли. Органическую фазу упаривали и полученный неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Это давало 3,4 мг продукта в виде белого твердого вещества, выход 23%. MS (ESI+) для $C_{27}H_{34}N_4O_6S$ m/z 543 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 59

трет-Бутил 4-{[2-[(этиламино)карбонил]-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат

Процедура, как описано для Промежуточного соединения 58.

Использование 4-{[4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-5-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (14 мг, 0,0274 ммоль, Промежуточное соединение 57) и гидрохлорида метанамина (3,709 мг, 0,0549 ммоль) в качестве исходных веществ давало 6,3 мг продукта в виде белого твердого вещества, выход 42%. MS (ESI+) для $C_{28}H_{36}N_4O_6S$ m/z 557 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 60

трет-Бутил 4-{[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-2-[[2-(тиенилметил)амино]карбонил]-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат

Процедура, как описано для Промежуточного соединения 58.

Использование 4-{[4-(трет-Бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил]метил}-5-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (14 мг, 0,0274 ммоль, Промежуточное соединение 57) и 1-(2-(тиенил)метанамина (6,21 мг, 0,0549 ммоль) в качестве исходных веществ давало 2,8 мг продукта в виде белого твердого вещества, выход 16%. MS (ESI+) для $C_{31}H_{36}N_4O_6S_2$ m/z 625 (M+H)⁺.

Пример 89

5-Метокси-N-метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксамид, трифторацетат

трет-Бутил 4-{[5-метокси-2-[(метиламино)карбонил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат (3,4 мг, 0,063 ммоль, Промежуточное соединение 58) растворяли в DCM (2 мл) перед добавлением ТФУ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре, после чего реакция завершалась. Растворитель выпаривали и полученное масло растворяли в метаноле и растворитель выпаривали. Полученное коричневое твердое вещество хранили в условиях вакуума в течение 24 часов. Получали количественный выход. MS (ESI+)

для $C_{22}H_{26}N_4O_4S$ m/z 443 $(M+H)^+$.

Пример 90

N-Этил-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-2-карбоксамид, трифторацетат

Процедура: как описано для Примера 89.

трет-Бутил 4-{[2-[(этиламино)карбонил]-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат (6,3 мг, 0,113 ммоль, Промежуточное соединение 59) давал количественный выход продукта, который получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{23}H_{28}N_4O_4S$ $C_2HF_3O_2$ m/z 457 $(M+H)^+$.

Пример 91

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-N-(2-тиенилметил)-1H-индол-2-карбоксамид, трифторацетат

Процедура: как описано для Примера 89.

трет-Бутил 4-[(5-метокси-1-(фенилсульфонил)-2-[(2-тиенилметил)амино]карбонил]-1H-индол-4-ил)метил]пиперазин-1-карбоксилат (2,8 мг, 0,0045 ммоль, Промежуточное соединение 60) давал количественный выход продукта, который получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{26}H_{28}N_4O_4S_2$ $C_2HF_3O_2$ m/z 525 $(M+H)^+$.

Пример 92

4-(Азетидин-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат
6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (Промежуточное соединение 34, 0,020 г, 0,063 ммоль), гидрохлорид азетидина (0,071 г, 0,76 ммоль) и уксусную кислоту (0,019 г, 0,32 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,67 г, 0,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа перед добавлением 5 капель 1 н. раствора HCl и смесь фильтровали и очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 150×30 мм, скорости потока 38 мл/минута, времени градиента 8,5 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH_3CN (25-51% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 15 мг (51%). Белое твердое вещество. MS (электроспрей; $[M+H]^+$) m/z 357,4.

Промежуточное соединение 61

4-Бром-5-(бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

С использованием такой же процедуры, как описано для Промежуточного соединения 44, исходя из 5-(бензилокси)-4-бром-1H-индола, 3,85 г (12,7 ммоль) получали 5,71 г (101%) темно-зеленого кристаллизующегося масла. MS (ESI+) для $C_{21}H_{16}BrNO_3S$ m/z 442/444 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 62

5-(Бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

Реакцию осуществляли с использованием такой же процедуры, как описано для Промежуточного соединения 75, с Промежуточным соединением 61, 4,74 г (10,7 ммоль) в качестве исходного вещества. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на колонке с диоксидом кремния с использованием в качестве элюента смеси петролейный эфир/EtOAc, начиная с 90/10, а затем 80/20, с получением 5-(бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегида, 2,44 г (58%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{22}H_{17}NO_4S$ m/z 392 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 63

трет-Бутил 4-{[5-(бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}

пиперазин-1-карбоксилат

К 5-(бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегиду, Промежуточное соединение 62 205 мг (0,52 ммоль) в дихлорэтано [DCE](10 мл) добавляли ВОС-пиперазин, 137 мг (0,74 ммоль), $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 333 мг (1,6 ммоль) и HOAc , 45 мг (0,8 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в герметично закрытой пробирке в течение ночи. Добавляли воду, фазы разделяли и сушили (MgSO_4), органическую фазу упаривали при пониженном давлении и черный остаток очищали при помощи хроматографии на колонке с диоксидом кремния, используя CHCl_3 100% в качестве элюента, с получением 260 мг (88%) черноватого масла. MS (ESI+) для $\text{C}_{31}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ m/z 562 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 64

трет-Бутил 4-{[5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат

К раствору 5-(бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индола, Промежуточное соединение 63, 1,20 г (2,1 ммоль), в MeOH добавляли 10% Pd/C, 200 мг, и суспензию промывали несколько раз сильной струей N_2 . Перемешивание прекращали и Pd/C давали осадиться, добавляли формиат аммония, снова прилагали N_2 -атмосферу и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали через слой целита, растворитель удаляли при пониженном давлении и светло-желтое масло очищали при помощи хроматографии на колонке с диоксидом кремния, используя CHCl_3 (100%), с получением целевой молекулы в виде бесцветного пенистого вещества, 0,59 г (59%). MS (ESI+) для $\text{C}_{24}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ m/z 472 (M+H)⁺.

Пример 93

1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-5-ол, трифторацетат трет-Бутил 4-{[5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат (10 мг, 0,018 ммоль, Промежуточное соединение 64) растворяли в DCM/ТФУ 50/50 (1 мл) и оставляли в условиях комнатной температуры в течение 4 часов, после чего растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, Способ А, с получением 5,5 мг (53%) целевого соединения в виде бесцветного масла. MS (ESI+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ m/z 372 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 65

4-Пиперазин-2-ил-1H-индол

4-Броминдол (0,1 г, 0,51 ммоль), бис(пинаколято)дифторид (0,172 г, 0,77 ммоль), ацетат калия (0,075 г, 0,765 ммоль) и PdCl_2 (0,022 г, 0,031 ммоль) растворяли в DME (3 мл) и нагревали в устройстве для микроволнового нагрева в течение 900 секунд при 125°C. Реакционную смесь охлаждали и добавляли NaHCO_3 (0,129 г, 1,53 ммоль), 2-хлорпиперазин (0,087 г, 0,77 ммоль) тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0,0295 г, 0,026 ммоль), H_2O (1 мл) и DME (1 мл) и смесь перемешивали в устройстве для микроволнового нагрева в течение 900 секунд при 120°C. Смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали. Фильтрат промывали водой (2×), сушили (MgSO_4) и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 2,5% до 5% CH_3OH в дихлорметане. Получали неочищенный продукт, очищали флэш-хроматографией с использованием смеси гексан/ EtOAc 7:3 до 1:1 в качестве элюента. Выход: 93 мг (47%). Белое твердое вещество. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 196,3.

Промежуточное соединение 66

1-(Фенилсульфонил)-4-пиразин-2-ил-1Н-индол

4-Пиразин-2-ил-1Н-индол (0,060 г, 0,307 ммоль, Промежуточное соединение 65), бензолсульфонилхлорид (0,071 г, 0,40 ммоль) и бисульфат тетрабутиламмония (0,010 г, 0,031 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) и добавляли раствор NaOH (0,061 г, 1,5 ммоль) в воде (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, разбавляли дихлорметаном и водой и экстрагировали дихлорметаном (2×). Органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием CH₂Cl₂ до 1% MeOH в CH₂Cl₂ в качестве элюента. Выход: 81 мг (79%). Белое твердое вещество. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 336,4.

Пример 94

1-(Фенилсульфонил)-4-пиперазин-2-ил-1Н-индол, бис(трифторацетат)

1-(фенилсульфонил)-4-пиразин-2-ил-1Н-индол (0,081 г, 0,242 ммоль, Промежуточное соединение 66) и Pd(OAc)₂ (0,020 г, 0,089 ммоль) растворяли в уксусной кислоте (20 мл) и встряхивали в атмосфере H₂ (55 ф/кв.дюйм (3,867 кг/см²)). Через 2,5 часа реакционную смесь упаривали и распределяли между дихлорметаном и 1 н. раствором Na₂CO₃. Органическую фазу сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 150×30 мм, скорости потока 38 мл/минута, времени градиента 8,5 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (10-35% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выделяли в виде соли ТФУ. Выход: 30 мг (22%). Белое твердое вещество. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 342,4.

Пример 95

4-(1,4-Диметилпиперазин-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, бис(трифторацетат)

1-(фенилсульфонил)-4-пиперазин-2-ил-1Н-индол бис(трифторацетат) (0,015 г, 0,044 ммоль, Пример 94) и 30% раствор формальдегида в воде (0,044 г, 0,44 ммоль) растворяли в MeOH (2 мл) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,046 г, 0,22 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре и добавляли 3 капли 1 н. раствора HCl. Реакционную смесь фильтровали и очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 150×30 мм, скорости потока 38 мл/минута, времени градиента 8,5 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH₃CN (19-46% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Выход: 4,0 мг (15%). Белое твердое вещество. MS (электроспрей; [M+H]⁺) m/z 370,4.

Пример 96

[7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил](пиперазин-1-ил)ацетонитрил, трифторацетат

1-Бензолсульфонил-7-метокси-1Н-индол-4-карбальдегид (50 мг, 0,2 ммоль, получен, как в Примере 79), пиперазин (28 мг, 0,3 ммоль) и метанол (0,5 мл) загружали в пробирку, подходящую для микроволнового облучения. Смесь нагревали при 100° в течение 1 минуты в микроволновой печи. Добавляли триметилсилилцианид (21 мкл, 0,2 ммоль) и термообработку, 100° 1 минута, повторяли. ЖХМС анализ показал образование ожидаемого продукта. Неочищенный продукт очищали при помощи prep LC на колонке YMC (24-52% MeCN в течение 16 минут). Получали 26,2 мг (40%). MS ESI⁺ для C₁₆H₁₃NO₄S, m/z 325 (М-пиперазин)⁺, m/z 384 (М-нитрил)⁺, m/z 411 (М+H)⁺.

Пример 97

4-(Азетидин-1-илметил)-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат

1-Бензолсульфонил-7-метокси-1H-индол-4-карбальдегид (20 мг, 0,06 ммоль, получен, как в Примере 79), гидрохлорид азетидина (30 мг, 0,32 ммоль) и ацетат натрия (26 мг, 0,32 ммоль) смешивали в 1,2-дихлорэтаноле (1 мл) и перемешивали при 40° в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, с последующим

добавлением триацетоксиборогидрида натрия (22 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи. Анализ ЖХМС показал отсутствие какого-либо остаточного исходного вещества. Смесь упаривали, растворяли в DMF, фильтровали и очищали при помощи prep HPLC YMC, 40 мл/минута 22-50 мл MeCN в течение 16 минут.

Получали 9,8 мг (43%). MS ESI⁺ для C₁₉H₂₀N₂O₃S m/z 357 (M+H)⁺.

Пример 98

{[1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол-5-ил]окси}ацетонитрил К раствору трет-бутил 4-{{5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилата (45 мг, 0,10 ммоль; Промежуточное соединение 64) в безводном DCM (2 мл) добавляли бромацетонитрил, 57 мг (0,48 ммоль), бисульфата тетрабутиламмония, 8 мг (0,02 ммоль), 2M NaOH (1 мл) и двухфазовую систему интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Органическую фазу отделяли и водную фазу промывали один раз водой. Растворитель из объединенных органических фаз удаляли при пониженном давлении и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, способ В, с получением 2,9 мг (7%) целевого соединения в виде светло-коричневого масла. MS (ESI⁺) для C₂₁H₂₂N₄O₃S m/z 411 (M+H)⁺.

Пример 99

5-Изопропокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол С использованием такой же процедуры, как описано для Примера 105, и с использованием изопропанола в качестве спирта, получали 4,6 мг (31%) целевого соединения. MS (ESI⁺) для C₂₂H₂₇N₃O₃S m/z 414 (M+H)⁺.

Пример 100

5-(Бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол трет-Бутил 4-{{5-(бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил}метил} пиперазин-1-карбоксилат (30 мг, 0,05 ммоль, Промежуточное соединение 63) перемешивали с 50/50 смесью ТФУ/дихлорметан (3 мл) при комнатной температуре в течение четырех часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении и неочищенный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, способ В, с получением 9,5 мг (40%) бесцветного масла. MS (ESI⁺) для C₂₆H₂₇N₃O₃S m/z 462 (M+H)⁺.

Пример 101

4-{{(2-Гидроксиэтил)(метил)амино}метил}-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол К раствору 5-(Бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегида (50 мг, 0,12 ммоль, Промежуточное соединение 62) в DCE (3 мл) добавляли 22 мг (0,26 ммоль) N-метилэтанолamina и 80 мг (0,38 ммоль) триацетоксиборогидрида натрия и смесь нагревали в герметично закрытой пробирке при 40°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в MeOH (2 мл), добавляли 20 мг 10% Pd/C и смесь промывали сильной струей N₂, добавляли NH₄⁺HCOO⁻ (50 мг, 0,8 ммоль), реакционную смесь снова промывали сильной струей N₂ и перемешивали при 40°C в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении, полутвердое вещество распределяли для поглощения между CHCl₃/H₂O, промывали H₂O (×1), насыщенным солевым раствором (×1), сушили (MgSO₄) и растворитель

удаляли при пониженном давлении. Брали образец и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, способ В, с получением 6,3 мг бесцветного масла. MS (ESI+) для $C_{18}H_{20}N_2O_4S$ m/z 361 (M+H)⁺.

Пример 102

4-[(3-Гидроксипирролидин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол

С использованием такой же процедуры, как описано для Примера 101, и используя 3-гидроксипирролидин, синтезировали 6,7 мг целевого соединения. MS (ESI+) для $C_{19}H_{20}N_2O_4S$ m/z 373 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 66

[3-Бром-4-(трифторметил)фенил]гидразин, гидрохлорид

Раствор $NaNO_2$ (949 мг, 13,75 ммоль) в воде (4 мл) добавляли по каплям к охлажденной льдом смеси [3-бром-5-(трифторметил)фенил]амин (3,00 г, 12,5 ммоль) в концентрированной HCl/воде (8 мл, 1:1). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Добавляли дополнительные два раствора $NaNO_2$ (431 мг, 6,25 ммоль) в воде (2 мл) при постоянном перемешивании в течение 1 часа после каждого добавления. Медленно добавляли $SnCl_2$ (8,46 г, 37,5 ммоль) в концентрированной HCl (8 мл) (молочная суспензия); сразу образовывался коричневый осадок. Смесь разбавляли водой, подщелачивали 50% масс/масс водным раствором NaOH и экстрагировали при помощи DCM (×2) вместе с насыщенным солевым раствором. Водный слой снова экстрагировали простым эфиром и оставляли для фазового разделения в течение уикенда. Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (DCM → 2% MeOH в DCM). Добавляли раствор 2M HCl в простом эфире с получением указанного в заголовке соединения (1,13 г, 31%) в виде не совсем белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_7H_6BrF_3N_2$ m/z 255 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 67

Этил 4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат и этил 6-бром-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат

Гидрохлорид [3-бром-4-(трифторметил)фенил]гидразина, Промежуточное соединение 66 (554 мг, 1,90 ммоль), этилпируват (211 мкл, 1,90 ммоль) и моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (11 мг, 0,06 ммоль) в безводном толуоле (15 мл) подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 2 часов с использованием ловушки Дина-Старка. Эту смесь добавляли к кипящей смеси (2 часа, ловушка Дина-Старка) п-моногидрата толуолсульфоновой кислоты в безводном толуоле (15 мл). Кипячение с обратным холодильником продолжали в течение ночи. Реакционной смеси давали охладиться и экстрагировали DCM и насыщенным водным раствором $NaHCO_3$. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали. Неочищенные продукты очищали колоночной флэш-хроматографией (DCM/гексан) с получением указанных в заголовке соединений (285 мг, 45%), не разделенных, в виде не совсем белого твердого вещества. Анализ ГХМС для $C_{12}H_9BrF_3NO_2$ m/z 335 (Моноизотоп)⁺ показал два пика с одинаковой массой.

Промежуточное соединение 68

Этил 4-бром-1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат и этил 6-бром-1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат

Водный раствор 4M NaOH (1,5 мл) добавляли к перемешиваемой смеси этил 4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат и этил 6-бром-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата, Промежуточное соединение 67 (283 мг, 0,84 ммоль),

бензолсульфонилхлорида (164 мг, 0,93 ммоль) и бисульфата тетрабутиламмония (17 мг, 0,084 ммоль) в DCM (10 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов и добавляли дополнительное количество бензолсульфонилхлорида (11 мкл, 0,084 ммоль) при постоянном перемешивании в течение 2 часов. Реакционную смесь выдерживали в

холодильнике в течение ночи. Смесь разбавляли при помощи DCM и промывали два раза водой. Органический слой сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений (369 мг, 92%) в виде красного вязкого масла. Анализ ГХМС для $C_{18}H_{13}BrF_3NO_4S$ m/z 477 (Моноизотоп)⁺, показал два пика с

одинаковой массой.

Промежуточное соединение 69

[4-Бром-1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанол и [6-бром-1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанол

ЛАН (32 мг, 0,85 ммоль) добавляли по порциям в течение 10 минут к охлажденному льдом раствору этил 4-бром-1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксилата и этил 6-бром-1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксилата, Промежуточное соединение 68 (290 мг, 0,61 ммоль), в безводном ТГФ: простом эфире (2:1, 6 мл). Смесь перемешивали в течение 10 минут при 0°C и добавляли охлажденную льдом воду. Полученный осадок отфильтровывали, промывали при помощи ТГФ и элюат концентрировали. Остаток экстрагировали DCM (×2) и водой, органический слой сушили, фильтровали, концентрировали и объединяли с предыдущей партией [4-бром-1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанола и [6-бром-1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанола (следовали той же процедуре, как описано выше, с использованием 78 мг исходного вещества). Очистка при помощи колоночной флэш-хроматографии (DCM/гексан 3:1) давала продукты (100 мг, 30%) в виде белого твердого вещества. Анализ ГХМС для $C_{16}H_{11}BrF_3NO_3S$ m/z 433 (Моноизотоп)⁺ показал два пика с одинаковой массой.

Промежуточное соединение 70

[1-(Фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-4-винил-1Н-индол-2-ил]метанол и [1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-6-винил-1Н-индол-2-ил]метанол

Трибутил(винил)станнан (0,114 мл, 0,39 ммоль) и $Pd(PPh_3)_2OAc_2$ (15 мг, 0,020 ммоль) добавляли к [4-бром-1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанолу и [6-бром-1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанолу, Промежуточное соединение 69 (85 мг, 0,20 ммоль), в безводном MeCN (2 мл) каждый. Реакционную смесь подвергали микроволновому облучению при 180°C в течение 720 сек. Смесь объединяли с предыдущей партией указанных в заголовке соединений (следовали той же экспериментальной процедуре, как описано выше, исходя из 13 мг), фильтровали и концентрировали. Очистку осуществляли флэш-хроматографией (гексан/DCM 1:3). Это давало продукты (85 мг, 99%) в виде бесцветного вязкого масла.

Промежуточное соединение 71

2-(Гидроксиметил)-1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-4-карбальдегид и 2-(Гидроксиметил)-1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-1Н-индол-6-карбальдегид

OSO_4 (5 мг, 0,02 ммоль) добавляли к перемешиваемой смеси [1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-4-винил-1Н-индол-2-ил]метанола и [1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-6-винил-1Н-индол-2-ил]метанола, Промежуточное соединение 70 (82 мг, 0,22 ммоль), и 2,6-лутидина (50 мкл, 0,43 ммоль) в диоксане (6 мл). Бесцветная смесь становилась черной в течение 1 минуты. Добавляли раствор периодата натрия (0,184 г, 0,86 ммоль) в воде (2 мл, нагретой для растворения). Сразу

образовывался серый осадок. Смесь перемешивали в течение 30 минут, экстрагировали водой (20 мл) и DCM (2×20 мл). Органические слои объединяли, сушили, фильтровали и концентрировали с получением указанных в заголовке соединений (94 мг, 114%) в

5 виде черной смолы. MS (ESI+) для $C_{17}H_{12}F_3NO_4S$ m/z 384 (M+H)⁺.

Пример 103

[1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-6-(трифторметил)-1H-индол-2-ил] метанол, бис(трифторацетат)

2-(Гидроксиметил)-1-(фенилсульфонил)-6-(трифторметил)-1H-индол-4-
10 карбальдегид и 2-(Гидроксиметил)-1-(фенилсульфонил)-4-(трифторметил)-1H-индол-6-
карбальдегид (Промежуточное соединение 71) в безводном ТГФ (8 мл) распределяли в
два флакона для микроволнового нагрева (по 47 мг, 0,12 ммоль в каждый), а затем в
каждый флакон добавляли 1-ВОС-пиперазин (46 мг, 0,25 ммоль), уксусную кислоту (70
15 мкл, 1,23 ммоль) и NaB(OAc)₃H (78 мг, 0,37 ммоль). Смеси подвергали
микроволновому облучению в течение 720 сек при 130°C, фильтровали и
концентрировали. Остатки растворяли в MeOH (1,5 мл) и концентрированной HCl (0,5
мл) и подвергали микроволновому облучению при 100°C в течение 300 сек,
фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-
20 50% MeCN, 0,1% ТФУ). Концентрирование фракций, содержащих соединение с
наименьшим временем удерживания давало 38 мг [1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-
илметил)-6-(трифторметил)-1H-индол-2-ил]метанола. Очистку осуществляли при
помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 20-50% MeCN, 0,1% NH₄OAc). После
25 концентрирования осуществляли экстракцию при помощи DCM (×2) и водного
раствора Na₂CO₃/насыщенного солевого раствора. Органические слои объединяли,
сушили, фильтровали и концентрировали с получением 7 мг, 6% светло-желтого
твердого вещества. ВЭЖХ чистота 98% R_T = 1,59 минут (Система А, 10-97% MeCN в
течение 3 минут), 98% R_T = 1,35 минут (Система В, 10-97% MeCN в течение 3 минут). ¹H
30 ЯМР (500 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,37 (с, 4H) 2,88 (т, J=4,71 Гц, 4H) 3,60 (с, 2H)
4,95 (с, 2H) 6,82 (с, 1H) 7,45 (т, J=7,85 Гц, 2H) 7,49 (с, 1H) 7,56 (т, J=7,54 Гц, 1H) 7,85 (д, J=
8,48 Гц, 2H) 8,19 (с, 1H). ¹³C ЯМР (126 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 45,97 (с, 2C) 54,23
(с, 2C) 58,43 (с, 1C) 63,31 (с, 1C) 109,04 (с, 1C) 117,93 (с, 1C) 121,88-127,09 (м, 1C) 122,09
35 (с, 1C) 124,91 (с, 2C) 126,55 (с, 2C) 129,49 (с, 2C) 134,32 (с, 1C) 135,61 (с, 1C) 137,53 (с, 1C)
138,15 (с, 1C) 141,98 (с, 1C). Также осуществляли COSY, HSQC и HMBC для
подтверждения структуры. MS (ESI+) для $C_{21}H_{22}F_3N_3O_3S$ m/z 454 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 72

2-Бром-3-метил-4-нитро-фенол

40 Бромирование 3-метил-4-нитрофенола осуществляли, как описано в
литературе (Muntwyler, R., Widmer, J., Keller-Schierlein, W. Synthese des 5-Chlor-6-methyl-
salicylsäure-methyläthers, eines Abbauproduktes des Chlorothricins. Helv Chim Acta 1970, 53,
1544-1547). Это давало 2:1 смесь 2-бром-3-метил-4-нитрофенола и 2-бром-5-метил-4-
45 нитрофенола. 2-Бром-5-метил-4-нитрофенол, ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ
м.д. 2,58 (с, 3H) 5,98 (с, 1H) 6,94 (с, 1H) 8,29 (с, 1H), 2-Бром-3-метил-4-нитрофенол, ¹H
ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-D) δ м.д. 2,67 (с, 3H) 6,16 (с, 1H) 6,98 (д, J=9,03 Гц, 1H)
7,88 (д, J=9,03 Гц, 1H), MS (ESI+) для $C_7H_6BrNO_3$ m/z 232/234 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 73

4-Бром-5-метокси-1H-индол

50 2-Бром-3-метил-4-нитрофенол, (100 г, 0,43 моль, Промежуточное соединение 72)
растворяли в ацетоне (500 мл), добавляли измельченный K₂CO₃ 119 г (0,86 моль), и

метилиодид 83 г (0,59 моль), и реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение одного часа. Суспензию фильтровали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением коричневого спонтанно кристаллизующегося масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии синтеза. Количественный выход. Неочищенный метоксиэфир 106 г (0,43 моль) растворяли в безводном DMF (350 мл), добавляли диметилформамиддиметилацеталь [DMFDMA] 103 г (0,87 моль) и реакционную смесь нагревали и перемешивали при 90°C в течение двух дней. В течение последующих трех дней каждый день добавляли порцию DMFDMA 20 г (0,17 моль), при этом смесь продолжали нагревать. Растворитель удаляли при пониженном давлении и черно/красный маслянистый остаток растворяли в HOAc (300 мл). Вязкий раствор осторожно добавляли к тщательно перемешиваемой суспензии порошка железа 72 г (1,3 моль) в теплом HOAc (700 мл) при такой скорости, чтобы проходила экзотермическая реакция. Вязкую реакционную смесь нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение одного часа, твердые вещества отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Черный остаток растворяли в теплом CHCl_3 (700 мл), добавляли гептан (600 мл) и 50 г силикагеля, смесь фильтровали через слой диоксида кремния, промывали смесью 50/50 CHCl_3 /гептан и растворитель снова удаляли при пониженном давлении. Черный остаток очищали при помощи хроматографии на колонке с диоксидом кремния, используя петролейный эфир/EtOAc 90/10 в качестве элюента, с получением 14,9 г (15%) целевого соединения в виде оливково-зеленого твердого вещества. MS (ESI+) для $\text{C}_9\text{H}_8\text{BrNO}$ m/z 226/228 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Промежуточное соединение 74

4-Бром-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

К раствору 4-бром-5-метокси-1H-индола 2,59 г (11,5 ммоль, Промежуточное соединение 73) в DCM (20 мл) добавляли бензолсульфонилхлорид 2,12 г (12,0 ммоль), бисульфат тетрабутиламмония 0,23 г (0,7 ммоль) и 2M NaOH (20 мл) и двухфазную смесь интенсивно перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Органическую фазу промывали один раз водой и один раз насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO_4) и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением сульфонида в виде спонтанно кристаллизующегося масла 4,20 г (98%).

Промежуточное соединение 75

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

К теплomu раствору 4-бром-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индола (3,91 г, 10,7 ммоль, Промежуточное соединение 74) в толуоле (7 мл) добавляли трибутилвинилолово 5,08 г (16,0 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 0,37 г (0,5 ммоль). Раствор нагревали при температуре кипения с обратным холодильником в течение ночи, добавляли чайную ложку диоксида кремния и смесь фильтровали через слой диоксида кремния. Растворитель удаляли при пониженном давлении и полученное масло растирали в порошок петролейным эфиром с получением полукристаллической массы, которую использовали непосредственно на следующей стадии. Указанное выше неочищенное вещество растворяли в диоксане (110 мл), добавляли 2,6-лутидин, 2,29 г (21,3 ммоль) и OSO_4 , 0,27 г (1,1 ммоль) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение пяти минут. К темному раствору добавляли теплый раствор периодата натрия 6,85 г (32,0 ммоль) в воде (35 мл) и полученную суспензию перемешивали в течение ночи. Снова добавляли диоксан (40 мл), твердые вещества отфильтровывали и растворитель из фильтрата выпаривали при пониженном

давлении с получением темного красного масла, которое перекристаллизовывали из EtOH с получением 1,55 г (46%), от двух стадий, светло-коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{16}H_{13}NO_4S$ m/z 316 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 76

трет-Бутил 4-{[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (0,10 г, 0,317 ммоль, Промежуточное соединение 75), вос-пиперазин (0,118 г, 0,634 ммоль) и уксусную кислоту (0,095 г, 1,58 ммоль) растворяли в ТГФ (5 мл) и добавляли триацетоксиборогидрид натрия (0,134 г, 0,63 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов и разбавляли дихлорметаном и 1 н. раствором Na_2CO_3 . Смесь эстрагировали дихлорметаном (2х) и объединенные органические слои сушили ($MgSO_4$) и упаривали. Неочищенный продукт пропускали через пробку из силикагеля, элюируя 5% MeOH в дихлорметане. Выход 100 мг (65%). Белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{25}H_{31}N_3O_5S$ m/z 486,4 (M+H)⁺.

Пример 104

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, бис(трифторацетат)

трет-Бутил 4-{[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилат (0,050 г, 0,102 ммоль, Промежуточное соединение 76) растворяли в дихлорметане (4 мл) и добавляли ТФУ (1 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов и упаривали. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE Prep UV C8 150×30 мм, скорости потока 38 мл/минута, времени градиента 8,5 минут, используя систему для элюирования: вода/0,1% ТФУ и CH_3CN (20-40% MeCN), фракции собирали на основании УФ-сигнала (254 нм). Самые чистые фракции объединяли и ацетонитрил выпаривали. Выход: 29 мг (46%). Коричневая жидкость, через 1 час не совсем белое твердое вещество. Выделяли в виде соли ТФУ. MS (ESI+) для $C_{20}H_{23}N_3O_3S$ m/z 386,4 (M+H)⁺.

Пример 105

5-Этокс-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол, трифторацетат

К раствору трет-бутил 4-{[5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пиперазин-1-карбоксилата, 60 мг (0,13 ммоль), Промежуточное соединение 64, в безводном DCM (4 мл) добавляли трифенилфосфин, 43 мг (0,16 ммоль), TMAD, 33 мг (0,19 ммоль) и EtOH, 9 мг (0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляли при пониженном давлении и маслянистый остаток растворяли в 50/50 смеси ТФУ/дихлорметан и перемешивали в течение 4 часов. Из неочищенного продукта, у которого была удалена ВОС-группа, удаляли растворитель при пониженном давлении и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, способ В, с получением 8,3 мг (12%) целевого соединения в виде бесцветного масла. MS (ESI+) для $C_{21}H_{25}N_3O_3S$ m/z 400 (M+H)⁺.

Пример 106

1-Фенил-N-{[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}метанами́н, трифторацетат

К раствору Промежуточного соединения 49 300 мг (1,1 ммоль) в DCE (15 мл) добавляли бензиламин (135 мг, 1,3 ммоль) и $NaBH(OAc)_3$, (443 мг, 2,1 ммоль) и смесь перемешивали при 40°C в течение пяти часов. Добавляли воду и реакционную смесь

перемешивали в течение 15 минут, фазы разделяли и органическую фазу промывали один раз водой. Брали небольшой образец для анализа и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, колонка ACE C8, используя 0,1% ТФУ/ACN в качестве элюента, с получением 6,2 мг целевого соединения. MS (ESI+) для $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ m/z 377 (M+H)⁺.

Пример 107

N-{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}циклопропанамин, трифторацетат

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (50 мг, 0,16 ммоль; Промежуточное соединение 75) растворяли в безводном ТГФ (4 мл) перед добавлением циклопропанамина (57 мг, 0,24 ммоль) и затем уксусной кислоты (95 мг, 1,59 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (101 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреву в течение 720 сек при 130°C. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 30-60% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (39,4 мг, 69%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ $C_2HF_3O_2$ m/z 357 (M+H)⁺.

Пример 108

{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин, гидрохлорид 5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (0,5 г, 1,6 ммоль; Промежуточное соединение 75), 5,5 М диметиламин в EtOH (5 мл, 27,5 ммоль) и уксусную кислоту (2 мл, 31,7 ммоль) растворяли в MeOH (50 мл) и нагревали до 50°C в течение 20 минут перед добавлением цианоборогидрида натрия (0,5 г, 7,9 ммоль) одной порцией. Смесь перемешивали в течение 30 минут и упаривали до половины ее объема. Смесь добавляли по каплям к охлажденному 0,1 н. раствору NaOH и эстрагировали дихлорметаном (2×). Объединенные органические слои промывали насыщенным соевым раствором, сушили ($MgSO_4$) и упаривали. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с использованием 2,5% MeOH в дихлорметане до 5% MeOH в дихлорметане с 1% NEt_3 с получением 440 мг (63%) конечного продукта в виде бесцветного масла. Масло растворяли в диэтиловом эфире и добавляли 1 н. раствор HCl в диэтиловом эфире (1,5 мл, 1,5 ммоль) по каплям при перемешивании. Смесь упаривали и белые кристаллы сушили в vacuo. MS (ESI+) для $C_{18}H_{20}N_2O_3S$ m/z 345 (M+H)⁺.

Пример 109

N-{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}циклобутанамин, трифторацетат

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (50 мг, 0,16 ммоль; Промежуточное соединение 75) растворяли в безводном ТГФ (4 мл) перед добавлением циклобутанамина (71 мг, 0,24 ммоль), а затем уксусной кислоты (95 мг, 1,59 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (101 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреву в течение 720 сек при 130°C. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 30-60% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (10 мг, 17%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ $C_2HF_3O_2$ m/z 371 (M+H)⁺.

Пример 110

N-{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}-N-

метилциклобутанамин, трифторацетат

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (50 мг, 0,16 ммоль, Промежуточное соединение 75) растворяли в безводном ТГФ (4 мл) перед добавлением циклобутанамина (71 мг, 0,24 ммоль), а затем уксусной кислоты (95 мг, 1,59 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (101 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреву в течение 720 сек при 130°C. Добавляли уксусную кислоту (95 мг, 1,59 ммоль) и триацетоксиборогидрид натрия (101 мг, 0,48 ммоль) и формалин (1 мл) и реакционную смесь снова подвергали микроволновому нагреву в течение 720 сек при 130°C. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 30-60% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (24,5 мг, 40%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ $C_2HF_3O_2$ m/z 385 (M+H)⁺.

Пример 111

1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}азетидин-3-ол, трифторацетат

Азетидин-3-ол в форме гидрохлоридной соли (27 мг, 0,27 ммоль) и NaOAc (30 мг, 0,36 ммоль) суспендировали в DMSO (2 мл) и обрабатывали ультразвуком в течение около 2 минут. Добавляли промежуточное соединение 49 (35 мг, 0,12 ммоль) и NaBH(OAc)₃ (62 мг, 0,29 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 40° в течение 30 минут. Добавляли воду (10 мл) и реакционную смесь эстрагировали 3 раза при помощи DCM, объединенные органические фазы промывали один раз водой и органическую фазу упаривали. Полученное масло очищали при помощи препаративной ЖХ, Система В, с получением 19,9 мг, (35%) целевого соединения в виде бесцветного масла. MS (ESI+) для $C_{18}H_{18}N_2O_3S$ m/z 343 (M+H)⁺.

Пример 112

4-(Азетидин-1-илметил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (50 мг, 0,16 ммоль; Промежуточное соединение 75) растворяли в безводном ТГФ (4 мл) перед добавлением азетидина (13 мг, 0,24 ммоль), а затем уксусной кислоты (95 мг, 1,59 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (101 мг, 0,48 ммоль). Реакционную смесь подвергали микроволновому нагреву в течение 720 сек при 130°C. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 30-60% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (22,3 мг, 40%) получали в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{20}N_2O_3S$ $C_2HF_3O_2$ m/z 357 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 77

4-(Азетидин-1-илметил)-1H-индол

Триацетоксиборогидрид натрия (1,46 г, 6,9 ммоль) добавляли к раствору 1H-индол-4-карбальдегида (0,5 г, 3,4 ммоль) и азетидина (0,39 г, 6,87 ммоль) в ТГФ (15 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и разбавляли дихлорметаном и NaHCO₃ (водн.). Органическую фазу промывали насыщенным солевым раствором (1×), сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенный продукт растворяли в дихлорметане и добавляли гексан (1:1). Не совсем белый порошок фильтровали и промывали смесью дихлорметан:гексан (1:1). Выход: 400 мг (52%). Не совсем белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{12}H_{14}N_2$ m/z 187 (M+H)⁺.

Пример 113

4-{[4-(Азетидин-1-илметил)-1H-индол-1-ил]сульфонил}бензонитрил, трифторацетат DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1H-индол (10

мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaH (4,3 мг, 0,1 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 4-цианобензолсульфонилхлорида (21,7 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 30 минут и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь
 5 фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 6,0 мг (24%). Светло-коричневое масло. MS (ESI+) для
 10 $C_{19}H_{13}N_3O_2S$ m/z 352 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 78

Метил (2S)-1-[[1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил]азетидин-2-карбоксилат, трифторацетат

15 Целевое соединение получали с использованием такой же процедуры, как описано для Примера 111, с использованием промежуточного соединения 49, 124 мг (0,43 ммоль), и метил (2S)-азетидин-2-карбоксилата, в виде гидрохлоридной соли, 100 мг (0,66 ммоль). Получали неочищенный продукт и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ на колонке ACE C8 с использованием 0,1% ТФУ/ACN в
 20 качестве элюента, с получением 72 мг (33%) целевого соединения в виде бесцветного масла. MS (ESI+) для $C_{20}H_{20}N_2O_4S$ m/z 385 (M+H)⁺. Хотя, как показывали методы ЖХ, продукт был совершенно чистым, спектры 1-ЯМР показали присутствие некоторых ароматических примесей с интенсивностью около 10 моль%.

Пример 114

25 2-((2S)-1-[[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил]азетидин-2-ил)пропан-2-ол, трифторацетат

Промежуточное соединение 78 (25 мг, 0,065 ммоль) распределяли между охлажденным льдом 0,1M NaOH/CHCl₃, водную фазу экстрагировали один раз при
 30 помощи CHCl₃, объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли при пониженном давлении. Полученное бесцветное масло растворяли в безводном ТГФ (5 мл), атмосфере N₂ добавляли раствор 1,2M MeLi в ТГФ, 0,5 мл (0,6 ммоль) и коричневатый раствор оставляли на 20 минут при комнатной температуре.
 35 Добавляли MeOH, растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ, Система В, с получением 4,8 мг (15%) бесцветного масла. MS (ESI+) для $C_{21}H_{24}N_2O_3S$ m/z 385 (M+H)⁺.

Пример 115

40 4-(Азетидин-1-илметил)-2-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат
 2-Метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (32 мг, 0,11 ммоль); Промежуточное соединение 47) растворяли в безводном ТГФ (4 мл) перед добавлением азетидина (9,2 мг, 0,16 ммоль), а затем уксусной кислоты (64 мг, 1,07 ммоль) и триацетоксиборогидрида натрия (68 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь
 45 подвергали микроволновому нагреву в течение 720 сек при 130°C. Растворитель удаляли и неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 30-60% MeCN, 0,1% ТФУ). Указанное в заголовке соединение (2,3 мг, 6%) получали в виде прозрачного масла. MS (ESI+) для
 50 $C_{19}H_{20}N_2O_2S$ $C_2HF_3O_2$ m/z 341 (M+H)⁺.

Пример 116

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат
 DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1H-индол (10

мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaH (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 2-хлорбензолсульфонилхлорида (22,7 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 12,0 мг (47%).

Белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{18}H_{17}ClN_2O_2S$ m/z 361 (M+H)⁺.

Пример 117

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1H-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaH (5,4 мг, 0,13 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 5-хлортиофен-2-сульфонилхлорида (23,3 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 12,0 мг (46%). Белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{16}H_{15}ClN_2O_2S_2$ m/z 367 (M+H)⁺.

Пример 118

4-(Азетидин-1-илметил)-1-(2-нафтилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1H-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaH (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 2-нафтилсульфонилхлорида (24,3 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 7,5 мг (28%). Светло-красное твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{22}H_{20}N_2O_2S$ m/z 377 (M+H)⁺.

Пример 119

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол, трифторацетат DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1H-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaH (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 6-метокси-м-толуолсульфонилхлорида (22,7 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 13,3 мг (50%). Белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{20}H_{22}N_2O_3S$ m/z 371 (M+H)⁺.

Пример 120

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат

DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-сульфонилхлорида (23,7 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 8,9 мг (32%). Белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}ClN_4O_2S_2$ m/z 407 (M+H)⁺.

Пример 121

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(4-трет-бутилфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат
DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 4-трет-бутилбензолсульфонилхлорида (27,6 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 4,3 мг (16%). Бесцветная жидкость. MS (ESI+) для $C_{22}H_{26}N_2O_2S$ m/z 383 (M+H)⁺.

Пример 122

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат
DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 2,6-дифторбензолсульфонилхлорида (20,5 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 8,0 мг (31%). Светло-коричневое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{18}H_{16}F_2N_2O_2S$ m/z 363 (M+H)⁺.

Пример 123

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[[2-(трифторметил)фенил]сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат

DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 2-трифторметилсульфонилхлорида (22,8 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 13,7 мг (50%).

Светло-коричневая жидкость. MS (ESI+) для $C_{19}H_{17}F_3N_2O_2S$ m/z 395 (M+H)⁺.

Пример 124

3-{[4-(Азетидин-1-илметил)-1Н-индол-1-ил]сульфонил}бензонитрил, трифторацетат
 5 DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 3-цианобензолсульфонилхлорида (26,3 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь
 10 разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 2,4 мг (10%).
 15 Бесцветная жидкость. MS (ESI+) для $C_{19}H_{17}N_3O_2S$ m/z 352 (M+H)⁺.

Пример 125

4-(Азетидин-1-илметил)-1-{[4-бром-2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол, трифторацетат
 20 DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 4-бром-2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорида (24,2 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl.
 25 Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 11 мг (35%).
 Светло-коричневая жидкость. MS (ESI+) для $C_{19}H_{16}BrF_3N_2O_2S$ m/z 475 (M+H)⁺.

Пример 126

4-(Азетидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат
 30 DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 2-тиофенсульфонилхлорида (26,4 мг, 0,11 ммоль). Смесь оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил
 40 использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 12 мг (50%). Бесцветная жидкость. MS (ESI+) для $C_{16}H_{16}N_2O_2S_2$ m/z 333 (M+H)⁺.

Пример 127

4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол, трифторацетат
 45 DMF (1 мл) добавляли в флакон, содержащий 4-(азетидин-1-илметил)-1Н-индол (10 мг, 0,054 ммоль; Промежуточное соединение 77) и 60% NaN (5,4 мг, 0,13 ммоль), при комнатной температуре. Смесь перемешивали в течение 20 минут перед добавлением 2,5-дифторбензолсульфонилхлорида (19,6 мг, 0,11 ммоль). Смесь
 50 оставляли для перемешивания в течение 1 часа и добавляли 2 капли 1 н. раствора HCl. Смесь разбавляли при помощи MeOH, фильтровали и очищали с использованием препаративной ВЭЖХ с колонкой ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду,

содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 4,5 мг (18%). Бесцветная жидкость. MS (ESI+) для $C_{18}H_{16}F_2N_2O_2S$ m/z 363 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 79

(5-Метокси-1Н-индол-4-илметил)диметиламин

5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-карбальдегид (366 мг, 1,16 ммоль; Промежуточное соединение 75) растворяли в DCE, последовательно добавляли диметиламин (3,48 ммоль в виде раствора 2М в MeOH) и триацетоксиборогидрид натрия (738 мг, 3,48 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение 23 часов, разбавляли при помощи DCM, добавляли NaOH (2М, водный раствор) до тех пор, пока не достигали pH = 10. Органическую фазу отделяли и водную фазу эстрагировали один раз при помощи DCM. Объединенные органические фазы сушили над Na_2SO_4 и очищали препаративной ВЭЖХ. Выход: 57 мг остатка розовато-лилового цвета.

Пример 128

[(5-Метокси-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)метил]диметиламин, трифторацетат

(5-Метокси-1Н-индол-4-илметил)-диметиламин (23,5 мг, 0,115 ммоль; Промежуточное соединение 79) распределяли двумя порциями в DMF, добавляли NaN (60%) и смесь перемешивали в течение 30 минут перед добавлением 3-трифторметилбензолсульфонилхлорида (56,3 мг, 0,230 ммоль). Реакционную смесь разбавляли водой и эстрагировали при помощи DCM, сушили и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Выход: 7 мг. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_3S$ m/z 413 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 80

4-Бром-3-метил-2-нитрофенол

3-Метил-2-нитрофенол (11,4 г, 74,4 ммоль) растворяли в хлороформе (11 мл) и охлаждали на бане лед-вода. К перемешиваемому охлажденному раствору добавляли по каплям бром (3,8 мл, 74,4 ммоль) в HOAc (9 мл). Раствор перемешивали при 0° в течение 2 часов. К реакционной смеси добавляли лед. Органическую фазу отделяли и водную фазу эстрагировали хлороформом. Объединенную органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором и водой. В результате упаривания получали 17,2 г. MS (ESI+) для $C_7H_6BrNO_3$ m/z 232, 234 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 81

Бензил 4-бром-3-метил-2-нитрофениловый эфир

Промежуточное соединение 80 (17,2 г, 74,1 ммоль) растворяли в ацетоне (150 мл). Добавляли K_2CO_3 (15,4 г, 111,2 ммоль, 1,5 экв.). Раствор перемешивали в течение 5 минут и затем добавляли бензилбромид (10 мл, 81,2 ммоль, 1,1 экв.). Раствор подвергали кипячению с обратным холодильником в течение 90 минут. Карбонат калия отфильтровывали и раствор упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этанола. Получали 20,2 г.

Промежуточное соединение 82

1-{(E)-2-[3-(Бензилокси)-6-бром-2-нитрофенил]винил}пирролидин

1-Бензилокси-4-бром-3-метил-2-нитробензол (20 г, 62,1 ммоль; Промежуточное соединение 81) растворяли в DMF. Добавляли DMFDMA (9,93 мл, 74,5 ммоль) и пирролидин (6,22 мл, 74,5 ммоль). Раствор нагревали при 110° в атмосфере азота. Анализ ТСХ (EtOAc/Гексан 1/3) показал, что исходное вещество было израсходовано через 2 часа. Нагрев отключали. Реакционной смеси давали достичь комнатной

температуры и оставляли выстаиваться в течение ночи. Раствор упаривали и остаток отверждался при выстаивании в холодильнике. Добавляли 50 мл метанола и смесь нагревали. Твердое вещество частично растворялось. Смеси давали достичь комнатной температуры и затем фильтровали. Твердое вещество промывали метанолом и сушили. Получали 17 г.

Промежуточное соединение 83

7-(Бензилокси)-4-бром-1H-индол

1-[2-(3-Бензилокси-6-бром-2-нитро-фенил)винил]пирролидин (10 г, 24,8 ммоль;

Промежуточное соединение 82), суспендированный в НОАс (25 мл), добавляли к кипящей смеси железа (4,15 г, 74,4 ммоль) в НОАс. После 2 часов кипячения анализ ТСХ показал отсутствие какого-либо исходного вещества. Реакционную смесь фильтровали пока она еще была теплой. Остаток упаривали и растворяли в толуоле. Толуольную суспензию наносили на колонку с диоксидом кремния и элюировали смесью толуол/гексан 1/1. Получали 3,1 г. MS (ESI+) для $C_{15}H_{12}BrNO$ m/z 302, 304 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 84

7-(Бензилокси)-4-бром-1-(метилсульфонил)-1H-индол

Гидрид натрия (суспензия 60% в масле) (0,48 г, 19,9 ммоль) промывали гексаном и сушили в вакууме. Добавляли индольное производное (2,0 г, 5,6 ммоль; Промежуточное соединение 83), растворенное в DMF (12 мл). Суспензию перемешивали в течение 10 минут и затем добавляли метансульфонилхлорид (1,54 мл, 19,9 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Добавляли воду и реакционную смесь эстрагировали при помощи DCM. В результате упаривания получали твердое вещество, которое промывали метанолом. Получали 1,6 г. MS (ESI+) для $C_{16}H_{14}BrNO_3S$ m/z 380, 382 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 85

7-(Бензилокси)-1-(метилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

К раствору 7-бензилокси-1-метансульфонил-4-винил-1H-индола (1,3 г, 3,9 ммоль; Промежуточное соединение 84) в диоксане (25 мл) добавляли лутидин (900 мкл, 7,9 ммоль), метапериодат натрия (3,37 г, 15,8 ммоль) (в воде (10 мл)) и тетроксид осмия (100 мг, 0,1 ммоль) (в указанном порядке). Почти сразу образовывался осадок, и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли воду. Осадок отфильтровывали и промывали водой. Твердое вещество эстрагировали ацетонитрилом. Ацетонитрильный раствор упаривали. Продукт очищали при помощи хроматографии с прямой фазой с использованием флэш-хроматографа Biotage и 5-40% EtOAc в петролейном эфире 40-60°C. Получали 0,40 мг. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}NO_4S$ m/z 330 (M+H)⁺.

Пример 129

4-(Азетидин-1-илметил)-7-(бензилокси)-1-(метилсульфонил)-1H-индол, трифторацетат

Азетидингидрохлорид (17 мг, 0,18 ммоль) и 7-бензилокси-1-метансульфонил-1H-индол-4-карбальдегид (30 мг, 0,09 ммоль) растворяли в 2 мл 1,2-дихлорэтана. Добавляли ацетоксиборогидрид натрия (58 мг, 0,27 ммоль) и смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт очищали при помощи обращено-фазовой препаративной ВЭЖХ (УМС C8, 0,1% ТФУ/CH₃CN) с получением трифторацетатной соли указанного в заголовке соединения 7,8 мг. MS ESI+ m/z 371 (M+H)⁺.

Пример 130

({1-[(6-Хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил} метил)диметиламин, трифторацетат

5 5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (296 мг, 0,939 ммоль; Промежуточное соединение 75) растворяли в DCE, добавляли диметиламин (2,82 ммоль в виде раствора 2М в MeOH) и триацетоксиборогидрид натрия (597 мг, 2,82 ммоль), в указанной последовательности. Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение 4 часов. Добавляли водный
10 раствор NaOH для подщелачивания и смесь эстрагировали при помощи DCM, сушили и концентрировали.

Затем добавляли 10 мл EtOH и 2 мл NaOH (6М водн.) и реакционную смесь нагревали до температуры кипения с обратным холодильником в течение 2 часов и оставляли при комнатной температуре в течение ночи. Промежуточный
15 десульфонилированный продукт очищали при помощи препаративной ВЭЖХ. Этот продукт (46 мг, 0,23 ммоль) растворяли в 1 мл DMF, добавляли NaNH (60%) (10,8 мг, 0,45 ммоль) и смесь перемешивали в течение 30 минут перед добавлением 6-хлоримидазо[2,1-b]тиазол-5-сульфонилхлорида (115 мг, 0,45 ммоль). Добавляли ТФУ для
20 нейтрализации избытка основания и неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ. Выход: 6 мг. MS (ESI+) для $C_{17}H_{17}ClN_4O_3S_2$ m/z 425 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 86

5-(Бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

25 DCM (200 мл) добавляли к 5-бензилоксииндолу (15 г, 67 ммоль), бензилсульфоновой кислоте (17,8 г, 101 ммоль) и сульфату тетрабутиламмония (6,84 г, 20 ммоль), с последующим добавлением раствора 5 М NaOH (40 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Водный слой промывали при помощи DCM (2×30 мл) и органические слои объединяли и промывали
30 насыщенным солевым раствором (30 мл). После сушки (MgSO₄) и концентрирования в вакууме осуществляли кристаллизацию из MeOH с получением продукта с выходом 83% (20,3 г).

Промежуточное соединение 87

1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол

35 К раствору 5-(бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-1H-индола (0,50 г, 1,37 ммоль; Промежуточное соединение 86) в EtOH (3 мл) добавляли Pd/C (30% масс, 0,15 г), циклогексен (1 мл) и HCl (1 мл). Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 1 часа с использованием микроволнового нагрева. Pd/C отфильтровывали и
40 растворитель удаляли при пониженном давлении. Продукт (чистота около 95%) использовали без дополнительной очистки.

Пример 131

4-[(Диметиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол, трифторацетат

45 Параформальдегид (65 мг, 2,20 ммоль) и раствор 2 М диметиламина в EtOH (1,1 мл, 2,20 ммоль) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-олу (500 мг, 1,82 ммоль; Промежуточное соединение 87) в EtOH (10 мл) и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 3 дней. Растворитель выпаривали. Выход: 528 мг (87%); белое твердое
50 вещество. ЖХ-МС: чистота 88%. Небольшую порцию (28 мг) очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 15-50% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 18 мг; коричневая смола. MS (ESI+) для $C_{17}H_{18}N_2O_3S$ m/z 331 (M+H)⁺.

Пример 132

{[5-Этоксид-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат NaH (95%) (101 мг, 4,23 ммоль) добавляли к раствору 4-[(диметиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ола (700 мг, 2,11 ммоль; Пример 131) в DMF (20 мл) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали в течение 15 минут перед добавлением иодэтана (0,203 мл, 2,54 ммоль). Через 1 час добавляли воду и смесь эстрагировали при помощи Et₂O. Небольшую порцию очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 20-50% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 65 мг; бесцветное масло. MS (ESI+) для C₁₉H₂₂N₂O₃S m/z 359 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 88

1-(5-Этоксид-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина

{[5-Этоксид-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин (655 мг, 1,831 ммоль; Пример 133) добавляли к EtOH (5 мл) и 2 М NaOH (5 мл) и нагревали при 70°C в течение 5 часов. Добавляли воду, и происходило осаждение белого вещества. Смесь эстрагировали при помощи DCM. Органическую фазу эстрагировали при помощи 1 М HCl (3×20 мл). Водную фазу подщелачивали (pH 9) с использованием 2 М NaOH и эстрагировали при помощи DCM (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили (MgSO₄) и упаривали. Выход: 293 мг (74%); коричневое масло. MS (ESI+) для C₁₃H₁₈N₂O m/z 219 (M+H)⁺.

Пример 133

{[5-Этоксид-1-[(2-метоксид-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат

NaH (7 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксид-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (28 мг, 0,128 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 6-метоксид-3-метилсульфонилхлорида (42 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем смесь распределяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Водную фазу эстрагировали при помощи DCM (5 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-60% MeCN в 0,1% ТФУ в качестве элюента. Выход: 15,8 мг (24%); коричневое масло. MS (ESI+) для C₂₁H₂₆N₂O₄S m/z 403 (M+H)⁺.

Пример 134

{[5-Этоксид-1-(1-нафтилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат

NaH (7 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксид-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (28 мг, 0,128 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 1-нафталинсульфонилхлорида (44 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем смесь распределяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Водную фазу эстрагировали при помощи DCM (5 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-60% MeCN в 0,1% ТФУ в качестве элюента. Выход: 25,3 мг (38%); коричневое масло. MS (ESI+) для C₂₃H₂₄N₂O₃S m/z 409 (M+H)⁺.

Пример 135

{[5-Этоксид-1-(2-нафтилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат

NaH (7 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксип-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (28 мг, 0,128 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 2-нафталинсульфонилхлорида (44 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем смесь распределяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Водную фазу экстрагировали при помощи DCM (5 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-60% MeCN в 0,1% ТФУ в качестве элюента. Выход: 13,8 мг (21%); коричневое масло. MS (ESI+) для C₂₃H₂₄N₂O₃S m/z 409 (M+H)⁺.

Пример 136

{1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-этоксип-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат

NaH (7 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксип-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (28 мг, 0,128 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 2-хлорбензол-1-сульфонилхлорида (41 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем смесь распределяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Водную фазу экстрагировали при помощи DCM (5 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-60% MeCN в 0,1% ТФУ в качестве элюента. Выход: 28,5 мг (44%); коричневое масло. MS (ESI+) для C₁₉H₂₁ClN₂O₃S m/z 393 (M+H)⁺.

Пример 137

{1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-5-этоксип-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат

NaH (7 мг, 0,29 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксип-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (28 мг, 0,128 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 3-хлор-2-метилбензолсульфонилхлорида (43 мг, 0,192 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем смесь распределяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Водную фазу экстрагировали при помощи DCM (5 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-60% MeCN в 0,1% ТФУ в качестве элюента. Выход: 17,8 мг (27%); коричневое масло. MS (ESI+) для C₂₀H₂₃ClN₂O₃S m/z 407 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 89

[(5-Метокси-1Н-индол-4-ил)метил]диметиламин, трифторацетат
{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин трифторацетат (127 мг, 0,278 ммоль) подвергали кипячению с обратным холодильником в EtOH (2 мл) и 1 М NaOH (2 мл) в течение 3 часов. Смесь экстрагировали при помощи DCM. Продукт очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 20-40% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 54,6 мг (62%); бесцветное масло.

Пример 138

{5-Метокси-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат

NaH (4 мг, 0,160 ммоль, 95%) добавляли к раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-

N,N-диметилметанамина (17 мг, 0,053 ммоль, ТФУ-соль; Промежуточное соединение 89) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением 2-метокси-5-метилбензолсульфонилхлорида (18 мг, 0,080 ммоль). Через 1 час реакционную смесь гасили добавлением нескольких капель ТФУ, разбавляли при помощи MeOH и фильтровали. Смесь очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 15-60% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 2,4 мг (9%); коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ m/z 389 (M+H)⁺.

Пример 139

({1-[(2,3-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат

NaH (4 мг, 0,160 ммоль, 95%) добавляли к раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (17 мг, 0,053 ммоль, ТФУ-соль; Промежуточное соединение 77) в DMF (1 мл) и смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением 2,3-дихлорбензолсульфонилхлорида (20 мг, 0,080 ммоль). Через 1 час реакционную смесь гасили добавлением нескольких капель ТФУ и разбавляли при помощи MeOH и фильтровали. Смесь очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 15-60% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 7,7 мг (28%); коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ m/z 413 (M+H)⁺.

Пример 140

{[5-Этоксид-1-(хинолин-8-илсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин, бис(трифторацетат)

NaH (5 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксид-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (14 мг, 0,064 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 8-хинолинсульфонилхлорида (22 мг, 0,096 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем смесь распределяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Водную фазу экстрагировали при помощи DCM (5 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-60% MeCN в 0,1% ТФУ в качестве элюента. Выход: 5,7 мг (17%); коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{22}H_{23}N_3O_3S$ m/z 410 (M+H)⁺.

Пример 141

{[5-Этоксид-1-({5-[1-метил-3-(трифторметил)-1H-пиразол-5-ил]-2-тиенил}сульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат

NaH (5 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксид-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (14 мг, 0,064 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. Добавляли 5-(1-метил-3-фторметил)-1H-пиразол-5-ил)тиофен-2-сульфонилхлорид (32 мг, 0,096 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем смесь распределяли между водой (2 мл) и DCM (10 мл). Водную фазу экстрагировали при помощи DCM (5 мл) и объединенные органические слои концентрировали. Остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 15-60% MeCN в 0,1% ТФУ в качестве элюента. Выход: 4,4 мг (11%); коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{22}H_{23}F_3N_4O_3S_2$ m/z 513 (M+H)⁺.

Пример 142

({1-[(2,5-Дихлорфенил)сульфонил]-5-этоксид-1H-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат

NaH (5 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксид-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (14 мг, 0,064 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 2,5-дихлорбензолсульфонилхлорида (23,5 мг, 0,096 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, а затем смесь гасили добавлением нескольких капель ТФУ, разбавляли при помощи MeOH и фильтровали. Смесь очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 15-60% MeCN в 0,1% ТФУ в воде. Выход: 11,3 мг (33%); коричневое масло. MS (ESI+) для

$C_{19}H_{20}Cl_2N_2O_3S$ m/z 427 (M+H)⁺.

Пример 143

({5-Этоксид-1-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)диметиламин, трифторацетат

NaH (5 мг, 0,21 ммоль) добавляли к раствору 1-(5-этоксид-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (14 мг, 0,064 ммоль; Промежуточное соединение 88) в DMF (0,5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут перед добавлением 2,4,6-трихлорбензолсульфонилхлорида (26,9 мг, 0,096 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 минут, а затем смесь гасили добавлением нескольких капель ТФУ, разбавляли при помощи MeOH и фильтровали. Смесь очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 15-60% MeCN в 0,1% ТФУ в воде. Выход: 8,4 мг (23%); коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}Cl_3N_2O_3S$ m/z 461 (M+H)⁺.

Пример 144

1-[5-Метоксид-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N-метилметанамина, трифторацетат

2М Метиламина в MeOH (0,1 мл, 0,2 ммоль) добавляли к раствору 5-метоксид-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-карбальдегида (10 мг, 0,032 ммоль; Промежуточное соединение 75) в ТГФ (1 мл) и перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре перед добавлением триацетоксиборогидрида натрия (10 мг, 0,048 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи и добавляли NaBH₄ (2 мг, 0,053 ммоль). Смесь перемешивали в течение 40 минут, добавляли 1 каплю воды и смесь очищали препаративной ВЭЖХ с использованием колонки ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 5,1 мг (36%). Бесцветное масло. MS (ESI+) для $C_{17}H_{18}N_2O_3S$ m/z 331 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 90

1-[(2-Метоксид-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-карбальдегид

К суспензии гидрида натрия (165 мг, 6,9 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли индол-4-карбоксальдегид (500 мг, 3,4 ммоль). Смесь перемешивали в течение 15 минут, затем добавляли 2-метоксид-5-метил-бензолсульфонилхлорид (1140 мг, 5,2 ммоль) и смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли воду и реакционную смесь эстрагировали при помощи EtOAc. В результате упаривания получали 1,2 г. MS (ESI+) для $C_{17}H_{15}NO_4S$ m/z 330 (M+H)⁺.

Пример 145

({1-[(2-Метоксид-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)метиламина, трифторацетат

Промежуточное соединение 90 (50 мг, 0,2 ммоль) растворяли в DCE (2 мл) и добавляли раствор 2М метиламина в ТГФ (152 мкл, 0,3 ммоль). Раствор перемешивали

в течение 10 минут и затем добавляли триацетоксиборогидрид (64 мг, 0,3 ммоль). Через 3 часа не оставалось никакого исходного вещества, был образован желаемый продукт, а также димер m/z 659. Реакционную смесь упаривали. Добавляли воду и реакционную смесь эстрагировали при помощи EtOAc. EtOAc фаза содержала димер и
 5 только небольшое количество мономера. Водную фазу подщелачивали при помощи 1М NaOH и эстрагировали при помощи EtOAc. EtOAc фазу упаривали и очищали при помощи обращенно-фазовой препаративной ВЭЖХ. Получали 11,6 мг. MS (ESI+) m/z 345 (M+H)⁺

10 Промежуточное соединение 91

5-Гидрокси-4-фтор-2-нитротолуол

25 г (198,2 ммоль, 1 экв.) 2-фтор-5-метилфенола растворяли в смеси 53,5 мл уксусной кислоты и 7,9 мл концентрированной серной кислоты и перемешивали при 0°C. К этой смеси добавляли раствор 13,7 г (198,2 ммоль, 1 экв.) NaNO₂ в 40 мл воды в
 15 течение 2 часов. Коричневую суспензию перемешивали в течение 1 часа и выливали в большое количество ледяной воды. Нитрозосоединение отфильтровывали и частично сушили. Затем его добавляли по порциям к перемешиваемому раствору 17,8 мл 70% азотной кислоты и 53,5 мл воды и выдерживали при 40-50°C вплоть до прекращения
 20 выделения газа, и цвет суспензии изменялся до светло-желтого. Суспензию выливали в большое количество ледяной воды, желтоватый осадок отфильтровывали и сушили в вакууме. Соединение очищали на колонке с силикагелем с использованием 1% MeOH/CH₂Cl₂ в качестве элюента, с получением 24,0 г (140,2 ммоль) 5-гидрокси-4-фтор-2-нитротолуола в виде желтоватого твердого вещества (выход 71%). Соединение
 25 может быть дополнительно очищено при помощи перекристаллизации из CH₂Cl₂/изогексана или толуола. MS (ESI-) для C₇H₆FNO₃ m/z 170 (M-H)⁻.

Промежуточное соединение 92

5-Бензилокси-4-фтор-2-нитротолуол

22,0 г (128,6 ммоль, 1 экв.) Промежуточного соединения растворяли в 250 мл безводного ацетонитрила и к раствору добавляли 35,5 г (257,2 ммоль, 2 экв.) K₂CO₃. К
 30 полученной суспензии добавляли по каплям 16,8 мл (141,4 ммоль, 1,1 экв.) бензилбромид и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение ночи. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в CH₂Cl₂/воде. Фазы разделяли, органическую фазу
 35 сушили над MgSO₄, фильтровали и упаривали с получением неочищенного продукта в виде коричневатого-желтого твердого вещества. Это вещество перекристаллизовывали из горячего диэтилового эфира с получением 29,5 г (112,9 ммоль) светло-желтых кристаллов (выход 88%).

40 Промежуточное соединение 93

5-Бензилокси-6-фториндол

Суспензию 10,55 г (40,4 ммоль, 1 экв.) Промежуточного соединения 92 в 13,5 мл (64,6 ммоль, 1,6 экв.) бис-диметиламино-трет-бутоксиметана перемешивали при
 45 90°C в течение ночи. Полученное красно-оранжевое твердое вещество сушили в вакууме и снова растворяли в 250 мл 1/10 смеси этанол/диоксан и добавляли ~ 1 г никеля Ренея. Соединение гидрировали с использованием газообразного водорода при комнатной температуре в течение 5 часов. Катализатор отфильтровывали над целитом и растворители выпаривали с получением неочищенного индола в виде темного
 50 коричневого масла. Неочищенный продукт очищали при помощи хроматографии на силикагеле с использованием CH₂Cl₂ в качестве элюента, с получением 2,2 г (9,1 ммоль) в виде желтого твердого вещества (выход 23%). Соединение может быть дополнительно очищено путем перекристаллизации из CH₂Cl₂/изогексана. MS (ESI+)

для $C_{15}H_{12}FNO$ m/z 242 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 94

N-Бензолсульфонил-5-бензилокси-6-фториндол

К перемешиваемому раствору 2,0 г (8,29 ммоль, 1 экв.) Промежуточного соединения 93 в 30 мл безводного DMF добавляли 0,35 г (8,70 ммоль, 1,05 экв.) NaN (60% в минеральном масле) при 0°C и раствор перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. После этого реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и добавляли по каплям 1,17 мл (9,12 ммоль, 1,1 экв.) бензолсульфонилхлорида.

Реакционную смесь выдерживали при 4°C в течение ночи, затем добавляли каплю метанола и растворитель удаляли в вакууме. Неочищенный индол растворяли в CH_2Cl_2 и выливали в насыщенный раствор $NaHCO_3$. Фазы разделяли, органический слой сушили над $MgSO_4$, фильтровали и упаривали с получением Промежуточного соединения 94 в виде желтого масла. Соединение очищали хроматографией на силикагеле с использованием CH_2Cl_2 в качестве элюента с получением 2,88 г (7,54 ммоль) светло-желтого масла, которое затвердевало при выстаивании (выход 91%). MS (ESI+) для $C_{21}H_{16}FNO_3S$ m/z 382 $(M+H)^+$.

Промежуточное соединение 95

6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол

К раствору 2,5 г (6,55 ммоль) Промежуточного соединения 94 в 100 мл этанола добавляли 0,25 г 10% Pd/C. Суспензию гидрировали при комнатной температуре в течение 2 часов. Катализатор отфильтровывали над целитом и растворители удаляли.

Неочищенный продукт очищали на колонке с силикагелем с использованием 0,5% MeOH/ CH_2Cl_2 в качестве элюента с получением 1,79 г (6,16 ммоль) конечного продукта в виде белого твердого вещества (выход 94%). MS (ESI+) для $C_{14}H_{10}FNO_3S$ m/z 292 $(M+H)^+$.

Пример 146

4-[(Диметиламино)метил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол, трифторацетат

Параформальдегид (48,7 мг, 1,620 ммоль) и раствор 2 М диметиламина в MeOH (0,85 мл, 1,70 ммоль) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Этот раствор добавляли к суспензии 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ола (236 мг, 0,810 ммоль; Промежуточное соединение 95) в EtOH (4 мл) и смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали. Выход: 277 мг; белое твердое вещество. 25 мг этого вещества очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 20-60% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 28,4 мг (73%, две стадии); бесцветное масло. MS (ESI+) для $C_{17}H_{17}FN_2O_3S$ m/z 349 $(M+H)^+$.

Пример 147

1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин

N,N-диметилформаиддиметилацеталь (0,964 мл, 7,233 ммоль) добавляли к раствору 4-[(диметиламино)метил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ола (252 мг, 0,723 ммоль; Пример 146) в DMF (8 мл) и смесь распределяли в две пробирки и нагревали в микроволновой печи при 180°C в течение 180 сек. Растворитель выпаривали и остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-70% MeCN в 50 нМ аммонийгидрокарбонатного буфера в качестве элюента (Xterra). Выход: 101,7 мг (39%); белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{18}H_{19}FN_2O_3S$ m/z 363 $(M+H)^+$.

Пример 148

6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол-5-ол

Параформальдегид (20,6 мг, 0,686 ммоль) и пирролидин (0,057 мл, 0,686 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-олу (100 мг, 0,343 ммоль; Промежуточное соединение 95) в EtOH (1 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали. Выход: 137 мг, и примерно 20% вещества очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 15-45% MeCN в 50 нМ аммонийгидрокарбонатного буфера. Выход: 21 мг (82%); белое твердое вещество. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}FN_2O_3S$ m/z 375 (M+H)⁺.

Пример 149

6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол, трифторацетат

Параформальдегид (20,6 мг, 0,686 ммоль) и пирролидин (0,057 мл, 0,686 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-олу (100 мг, 0,343 ммоль; Промежуточное соединение 95) в EtOH (1 мл) и смесь нагревали при 90°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали. Выход: 137 мг, и примерно 20% вещества очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 15-45% MeCN в 50 нМ аммонийгидрокарбонатного буфера. Выход: 21 мг (82%); белое твердое вещество. К DMF (2,5 мл) и DMF-DMA (500 мкл) добавляли 80% неочищенного вещества, полученного, как указано выше, и смесь нагревали при 180°C в микроволновой печи в течение 180 сек. ЖХ-МС: исходное вещество:продукт 1:2. Растворитель выпаривали и остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 15-60% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 28 мг (26%); коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{20}H_{21}FN_2O_3S$ m/z 389 (M+H)⁺.

Пример 150

4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат
Параформальдегид (20,6 мг, 0,686 ммоль) и азетидин (0,041 мл, 0,686 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-олу (100 мг, 0,343 ммоль; Промежуточное соединение 95) в EtOH (1 мл) и смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали и 20% вещества очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 20-60% MeCN в 0,1%). Выход: 16,5 мг (51%); коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{18}H_{17}FN_2O_3S$ m/z 361 (M+H)⁺.

Пример 151

4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат

Параформальдегид (20,6 мг, 0,686 ммоль) и азетидин (0,041 мл, 0,686 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-олу (100 мг, 0,343 ммоль, Промежуточное соединение 95) в EtOH (1 мл) и смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали и 20% вещества очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 20-60% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 16,5 мг (51%); коричневое масло. 80% неочищенного вещества, полученного, как указано выше, растворяли в DMF (2,5 мл) и добавляли DMF-DMA (500 мкл). Смесь нагревали при 180°C в течение 180 сек. Растворитель выпаривали и остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 20-60% MeCN в 0,1% ТФУ. Выход: 21,1 мг; коричневое масло. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}FN_2O_3S$ m/z 375 (M+H)⁺.

Пример 152

4-{[Этил(метил)амино]метил}-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол
 Параформальдегид (20,6 мг, 0,686 ммоль) и N-этилметиламин (0,059 мл, 0,686 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-олу (100 мг, 0,343 ммоль; Промежуточное соединение 95) в EtOH (1 мл) и смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали и 20% вещества очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 15-45% MeCN в 50 нМ аммонийгидрокарбонатного буфера. Выход: 13 мг; белое твердое вещество. MS (ESI+) для C₁₈H₁₉FN₂O₃S m/z 363 (M+H)⁺.

Пример 153

N-{[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}-N-метилэтанамин, трифторацетат

Параформальдегид (20,6 мг, 0,686 ммоль) и N-этилметиламин (0,059 мл, 0,686 ммоль) в EtOH (1 мл) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-олу (100 мг, 0,343 ммоль; Промежуточное соединение 95) в EtOH (1 мл) и смесь нагревали в микроволновой печи при 90°C в течение 10 минут. Растворитель выпаривали и 20% вещества очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 15-45% MeCN в 50 нМ аммонийгидрокарбонатного буфера. Выход: 13 мг; белое твердое вещество.

80% неочищенного вещества, полученного, как указано выше, растворяли в DMF (2,5 мл) и DMF-DMA (500 мкл) и смесь нагревали при 180°C в течение 180 сек.

Растворитель выпаривали и остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Waters, используя 20-60% MeCN в 0,1% ТФУ, два раза. Выход: 2,8 мг; коричневое масло. MS (ESI+) для C₁₉H₂₁FN₂O₃S m/z 377 (M+H)⁺.

N-{[6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}-N-метилэтанамин, трифторацетат

Промежуточное соединение 96

6-Фтор-5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид

Раствор 6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ола (200 мг, 687 мкмоль; Промежуточное соединение 95) в MeOH (2,14 мл) обрабатывали 2М NaOH (860 мкл) и формальдегидом (2 мл раствора 37% масс в H₂O, 26,8 ммоль) и нагревали в оптимизаторе Emrys (микроволновом) при 120°C в течение 5 минут. Растворитель удаляли в вакууме, остаток забирали для поглощения в H₂O и 1М HCl (pH 1), эстрагировали при помощи EtOAc (3×), промывали насыщенным раствором NaHCO₃, насыщенным солевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и растворитель удаляли в вакууме с получением коричневатого сиропа (265 мг), который непосредственно использовали на стадии окисления. Раствор неочищенного 6-фтор-4-(гидроксиметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ола (858 мкмоль) в CH₂Cl₂/MeOH (4,5+0,1 мл) обрабатывали при помощи MnO₂ (1,12 г, 12,9 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Реакционную смесь фильтровали через пробку из SiO₂ и промывали при помощи CH₂Cl₂ (40 мл) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (72 мг). Это вещество непосредственно использовали на следующих стадиях.

Пример 154

6-Фтор-4-[(метиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол, трифторацетат

Неочищенный 6-фтор-5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (25 мг, 78,3 мкмоль; Промежуточное соединение 96), метиламин (49 мкл раствора 8М

в EtOH, 392 мкмоль) и триацетоксиборогидрид натрия (66,4 мг, 313 мкмоль) смешивали в 1,2-дихлорэтано (3 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток забирали для поглощения в MeOH и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 5-35% MeCN, 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого стекловидного вещества (4,3 мг, 12%). MS (ESI+) для $C_{16}H_{16}FN_2O_3S$ m/z 335 (M+H)⁺.

Пример 155

{[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил} метиламин, трифторацетат

Неочищенный 6-фтор-5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (40,1 мг, 126 мкмоль; Промежуточное соединение 96) суспендировали в ацетоне (3,5 мл), обрабатывали при помощи K_2CO_3 (34,7 мг, 251 мкмоль) и MeI (15,6 мкл, 251 мкмоль) и перемешивали в герметично закрытой пробирке при 65°C в течение 1 часа 45 минут. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли при помощи CH_2Cl_2 , промывали при помощи H_2O , сушили (Na_2SO_4) и растворитель удаляли в вакууме с получением стекловидного твердого вещества интенсивно желтого цвета (41,4 мг), которое непосредственно использовали в восстановительном аминировании. Неочищенный 6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегид (41,4 мг, 124 мкмоль), метиламин (78,6 мкл раствора 8M в EtOH, 629 мкмоль) и триацетоксиборогидрид натрия (66,5 мг, 314 мкмоль) смешивали в 1,2-дихлорэтано (4 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 18,5 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток забирали для поглощения в MeOH и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ/УФ (Система А, 9-39% MeCN, 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (26,1 мг, 45%). MS (ESI+) для $C_{17}H_{18}FN_2O_3S$ m/z 349 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 97

1-(5-Метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина

К 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил} диметиламину (1,50 г, 4,36 ммоль), растворенному в EtOH (100 мл), добавляли 2M NaOH (40 мл) и реакционную смесь нагревали до 70°C в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток промывали при помощи DCM. Органический слой собирали, сушили ($MgSO_4$), фильтровали и упаривали. Указанное в заголовке соединение (830 мг, 93%) получали в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{12}H_{16}N_2O$ m/z 205 (M+H)⁺.

Пример 156

1-{5-Метокси-1-[(4-метоксифенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамина

К раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 4-метоксибензол-1-сульфонилхлорид (23 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (2 мг, 6%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{22}N_2O_4S$ m/z 375 (M+H)⁺.

Пример 157

1-{1-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин
 К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 15 минут и добавляли 3-хлорбензол-1-сульфонилхлорид (23 мг,
 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной
 температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с
 использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке
 продукт (3 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{19}ClN_2O_3S$
 m/z 379 (M+H)⁺.

Пример 158

1-{1-[(2,5-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 15 минут и добавляли 2,5-дифторбензолсульфонилхлорид (23
 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной
 температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с
 использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке
 продукт (3 мг, 10%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{18}F_2N_2O_3S$
 m/z 381 (M+H)⁺.

Пример 159

1-(1-{[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-
 диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 15 минут и добавляли 4-фтор-3-
 (трифторметил)бензолсульфонилхлорид (29 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь
 оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи.
 Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием
 препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (3 мг,
 8%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{18}F_4N_2O_3S$ m/z 431 (M+H)⁺.

Пример 160

1-[5-Метокси-1-(хинолин-8-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин
 К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 15 минут и добавляли 8-хинолинсульфонилхлорид (25 мг, 0,11
 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной
 температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с
 использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке
 продукт (3 мг, 11%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{21}N_3O_3S$ m/z
 396 (M+H)⁺.

Пример 161

1-{1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин
 К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 5 температуре в течение 15 минут и добавляли 2-хлорбензол-1-сульфонилхлорид (23 мг,
 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной
 температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с
 использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке
 10 продукт (5 мг, 17%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для
 $C_{18}H_{19}ClN_2O_3S$ m/z 379 (M+H)⁺.

Пример 162

1-{1-[(2-Хлор-6-метилфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 15 диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 15 минут и добавляли 2-хлор-5-метилбензол-1-
 20 сульфони́лхлорид (25 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для
 перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь
 гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ
 (Система В) давала указанный в заголовке продукт (7 мг, 24%) в виде белого твердого
 25 вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{21}ClN_2O_3S$ m/z 394 (M+H)⁺.

Пример 163

1-{1-[(3-Хлор-4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 30 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 15 минут и добавляли 3-хлор-4-фторбензол-1-
 сульфони́лхлорид (25 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для
 35 перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь
 гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ
 (Система В) давала указанный в заголовке продукт (4 мг, 14%) в виде белого твердого
 вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{18}ClFN_2O_3S$ m/z 397 (M+H)⁺.

Пример 164

1-{5-Метокси-1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 45 температуре в течение 15 минут и добавляли 2-метилбензол-1-сульфонилхлорид (21
 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной
 температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с
 использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке
 продукт (7 мг, 28%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{22}N_2O_3S$ m/z
 50 359 (M+H)⁺.

Пример 165

2-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1Н-индол-1-ил}сульфонил)бензонитрил

К раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 2-цианобензолсульфонилхлорид (22 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (6 мг, 22%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}N_3O_3S$ m/z 370 (M+H)⁺.

Пример 166

1-{1-[(2,6-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 2,6-дифторбензолсульфонилхлорид (23 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (6 мг, 24%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{18}F_2N_2O_3S$ m/z 381 (M+H)⁺.

Пример 167

1-{1-[(1,2-Диметил-1H-имидазол-4-ил)сульфонил]-5-метокси-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 1,2-диметил-1H-имидазол-4-сульфонилхлорид (21 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (4 мг, 14%) в виде коричневого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{17}H_{22}N_4O_3S$ m/z 386 (M+H)⁺.

Пример 168

1-{5-Метокси-1-[(5-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 5-метил-1-бензотиофен-2-сульфонилхлорид (27 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (8 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{22}N_2O_3S_2$ m/z 415 (M+H)⁺.

Пример 169

1-{5-Метокси-1-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}-N,N-

диметилметанамина

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 2-метокси-4-метилбензолсульфонилхлорид (24 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (5 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{24}N_2O_4S$ m/z 389 (M+H)⁺.

Пример 170

1-{1-[(2,4-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамина

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 2,4-дихлорбензолсульфонилхлорид (27 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (5 мг, 17%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{18}Cl_2N_2O_3S$ m/z 414 (M+H)⁺.

Пример 171

1-{1-[(5-Бром-2-метоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамина

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 5-бром-2-метоксибензолсульфонилхлорид (31 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (9 мг, 27%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{21}BrN_2O_4S$ m/z 454 (M+H)⁺.

Пример 172

1-[1-(2,1,3-Бензотиадиазол-4-илсульфонил)-5-метокси-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамина

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaNH (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 2,1,3-бензотиадиазол-4-сульфонилхлорид (26 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (3 мг, 11%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{18}H_{18}N_4O_3S_2$ m/z 403 (M+H)⁺.

Пример 173

1-[1-(3,4-Дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-7-илсульфонил)-5-метокси-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 3,4-дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-7-сульфонилхлорид (27 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (5 мг, 17%) в виде желтого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{21}H_{24}N_2O_5S$ m/z 417 (M+H)⁺.

Пример 174

1-{1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 2,5-диметоксибензолсульфонилхлорид (26 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (5 мг, 17%) в виде бежевого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{20}H_{24}N_2O_5S$ m/z 405 (M+H)⁺.

Пример 175

1-(5-Метокси-1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 2-(трифторметил)бензолсульфонилхлорид (27 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (5 мг, 17%) в виде бесцветного твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_3S$ m/z 413 (M+H)⁺.

Пример 176

1-(5-Метокси-1-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамин

К раствору 1-(5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и добавляли 4-(трифторметокси)бензолсульфонилхлорид (29 мг, 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке продукт (6 мг, 21%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}F_3N_2O_4S$ m/z 429 (M+H)⁺.

Пример 177

3-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1H-индол-1-ил}сульфонил)бензонитрил
 К раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (15 мг, 0,07
 ммоль; Промежуточное соединение 97) в DMF (1 мл) добавляли NaN (4 мг, 0,15 ммоль)
 при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной
 температуре в течение 15 минут и добавляли 3-цианобензолсульфонилхлорид (22 мг,
 0,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной
 температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили добавлением воды. Очистка с
 использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в заголовке
 продукт (4 мг, 13%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для $C_{19}H_{19}N_3O_3S$ m/z
 370 (M+H)⁺.

Пример 178

1-[5-Метокси-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1H-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин
 К раствору 1-(5-метокси-1H-индол-4-ил)-N,N-диметилметанамина (30 мг, 0,15
 ммоль; Промежуточное соединение 97) и гидрохлорида пиридин-3-
 сульфонилхлорида (43 мг, 0,20 ммоль) в DCM (1 мл) добавляли 5 M NaOH (2 мл).
 Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи.
 Органическую фазу собирали и растворитель удаляли при пониженном давлении.
 Очистка с использованием препаративной ВЭЖХ/УФ (Система В) давала указанный в
 заголовке продукт (2 мг, 4%) в виде белого твердого вещества. MS (ESI+) для
 $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ m/z 346 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 98

1-[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]этанол

Раствор индол-4-карбоксальдегида (1,00 г, 6,89 ммоль) в DMF (60 мл) в атмосфере
 N_2 обрабатывали при помощи NaN (95%; 20,7 ммоль, 496 мг) при комнатной
 температуре в течение 15 минут. Добавляли бензолсульфонилхлорид (972 мкл, 7,58
 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 1 минуты. Смесь охлаждали до 0°C и
 гасили при помощи H_2O . Реакционную смесь экстрагировали при помощи EtOAc (3×),
 объединенные органические фазы промывали H_2O (3×), насыщенным соевым
 раствором и сушили (Na_2SO_4). Концентрирование в вакууме давало оранжевое
 клейкое вещество (1,79 г), которое непосредственно использовали в реакции
 присоединения по методу Гриньяра. Раствор неочищенного 1-(фенилсульфонил)-1H-
 индол-4-карбальдегида в ТГФ (60 мл) обрабатывали при помощи MeMgBr (9,84 мл
 раствора 1,4 M в толуоле/ТГФ, 13,78 ммоль) при комнатной температуре в течение 20
 минут, после чего добавляли еще 9,84 мл (2 экв.) реагента Гриньяра и перемешивание
 продолжали еще в течение 5 минут.

Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , экстрагировали при
 помощи EtOAc (3×), объединенные органические фазы промывали насыщенным
 соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и растворитель удаляли в вакууме с получением
 желтовато-коричневатого клейкого вещества (2,21 г). Неочищенный продукт
 подвергали флэш-хроматографии (SiO_2 , CH_2Cl_2 :MeOH = 100:1) с получением
 указанного в заголовке соединения в виде желтого/оранжевого пенистого
 вещества (1,687 г, 81% от 2 стадий). MS (ESI+) для $C_{16}H_{15}NO_3S$ m/z 284 (M-OH)⁺.

Промежуточное соединение 99

4-(1-Иодэтил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол

К раствору PPh_3 (457 мг, 1,74 ммоль) в CH_2Cl_2 (7,5 мл) при комнатной температуре
 добавляли I_2 (442 мг, 1,74 ммоль; Промежуточное соединение 99) и смесь

перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли раствор 1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этанола (500 мг, 1,66 ммоль; Промежуточное соединение 98) в CH_2Cl_2 (7,5 мл) и перемешивание продолжали в течение 3,5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали при помощи $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (для удаления избытка I_2), сушили (Na_2SO_4), растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали колоночной хроматографией (SiO_2 , $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 100\%$) с получением желтого/коричневатого твердого вещества (235,5 мг), которое непосредственно использовали на следующих стадиях.

Пример 179

Метил{1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин

Раствор 4-(1-иодэтил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (50 мг, 122 мкмоль; Промежуточное соединение 99) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) обрабатывали при помощи MeNH_2 (153 мкл раствора 8 М в EtOH , 1,22 ммоль) при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученный остаток забирали для поглощения в $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Система В, 22-52% MeCN , 50 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого воскообразного твердого вещества (13,2 мг, 12% от двух стадий). MS (ESI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ m/z 284 (M-NHMe)+, 315 (M+H)+.

Пример 180

{1-[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}аминтрифторацетат

Раствор 4-(1-иодэтил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (50 мг, 122 мкмоль; Промежуточное соединение 99) в DMF (1,5 мл) обрабатывали солью фталимида калия (113 мг, 610 мкмоль) при комнатной температуре в течение 6 часов. Добавляли гидразинмоногидрат (296 мкл, 6,10 ммоль), реакционную смесь нагревали до 75°C и перемешивание продолжали в течение 1 часа. Неочищенную смесь забирали для поглощения в H_2O , экстрагировали при помощи EtOAc (3×), объединенные органические фазы промывали насыщенным солевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и растворитель удаляли в вакууме. Полученный остаток забирали для поглощения в ТГФ и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Система А, 5-35% MeCN , 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (15,1 мг, 10% от двух стадий). MS (ESI+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ m/z 284 (M-NH₂)+.

Пример 181

Диметил{1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин

Раствор 4-(1-иодэтил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (40 мг, 97,3 мкмоль; Промежуточное соединение 99) в CH_2Cl_2 (1,5 мл) обрабатывали при помощи Me_2NH (174 мкл раствора 5,6 М в EtOH , 973 мкмоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученный остаток забирали для поглощения в $\text{MeOH}/\text{TГФ}$ и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (Система В, 30-60% MeCN , 50 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого воскообразного твердого вещества (10,6 мг, 11% от двух стадий). MS (ESI+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}$ m/z 329 (M+H)+.

Пример 182

4-(Азетидин-1-илметил)-2,3-дихлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол, трифторацетат

Гидрохлорид 4-(азетидин-1-илметил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (250 мг, 0,64 ммоль; Пример 112) преобразовывали в его свободное основание путем

экстракции между CHCl_3 /1М NaOH. Полученное свободное основание растворяли в безводном ТГФ (4 мл), добавляли NCS 425 мг (3,2 ммоль) и прозрачный раствор перемешивали при 40°C в течение 30 минут. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученное масло распределяли для поглощения между 0,1 М NaOH/ CHCl_3 . Высушенную (MgSO_4) органическую фазу упаривали при пониженном давлении и полученное коричневое масло очищали препаративной ВЭЖХ (ACE C8 5 мм, вода, содержащая 0,1% ТФУ- CH_3CN) с получением 33 мг (9,6%) указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества вместе с 64 мг (20%) 3-хлорированного продукта. MS (ESI+) для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{SMS}$ m/z 425 (M+H)⁺.

Пример 183

{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин

{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин, гидрохлорид

4-(Бромметил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол (30 мг, 0,09 ммоль; Промежуточное соединение 2) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли фталимид калия (5 экв.). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и реакционную смесь эстрагировали при помощи EtOAc. EtOAc фазу упаривали. К остатку добавляли этанол (3 мл) и гидразингидрат (235 мкл). Смесь перемешивали при 78° в течение 30 минут. Добавляли воду и суспензию эстрагировали при помощи EtOAc. Этилацетатную фазу упаривали и добавляли 100 мкл HCl (1М) в диэтиловом эфире. Получали твердое вещество. Диэтиловый эфир выпаривали из этого твердого вещества и твердое вещество промывали при помощи EtOAc.

Получали 19,3 мг продукта в качестве HCl соли. MS (ESI+) m/z 270 (M+H-NH₃)⁺

Промежуточное соединение 100

5-(Бензилокси)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол

К 5-бензилокси-6-метоксииндолу (5,0 г, 20 ммоль), бензолсульфонилхлориду (5,2 г, 30 ммоль) и бисульфату тетрабутиламмония (2,0, 6 ммоль) добавляли DCM (200 мл) и 4М NaOH (50 мл). Реакционную смесь оставляли для перемешивания при комнатной температуре в течение ночи. Органический слой собирали и водную фазу промывали при помощи DCM (2×30 мл). Объединенные органические слои затем промывали насыщенным соевым раствором (2×50 мл). После сушки (MgSO_4), фильтрации и упаривания получали коричневое масло. Продукт осаждался при добавлении диэтилового эфира. Перекристаллизация из MeOH давала указанное в заголовке соединение с выходом 84% (6,55 г) в виде светло-желтых кристаллов. MS (ESI+) для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{S}$ m/z 394 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 101

6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол

К 5-(бензилокси)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индолу (6,6 г, 17 ммоль; Промежуточное соединение 100) и Pd/C (2 г, 30% масс), добавляли EtOH (30 мл), циклогексен (9 мл) и HCl (9 мл). Реакционную смесь нагревали до 150°C в течение 5 минут с использованием микроволнового нагрева.

Pd/C отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения с количественным выходом (5 г) в виде черной смолы. Продукт использовали на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки. MS (ESI+) для $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{NO}_4\text{S}$ m/z 304 (M+H)⁺.

Пример 184

4-[(Диметиламино)метил]-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол

Параформальдегид (28 мг, 0,932 ммоль) и раствор 2 М Me_2NH в MeOH (0,47 мл,

0,932 ммоль) нагревали вплоть до получения прозрачного раствора. Раствор добавляли к 6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-олу (61 мг, 0,201 ммоль; Промежуточное соединение 101) в EtOH (1,5 мл) и смесь нагревали в микроволновой печи при 80°C в течение 10 минут. Небольшую часть очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 25-55% MeCN в 50 нМ гидрокарбоната аммония в качестве элюента. Выход: 3,8 мг; белое твердое вещество. MS (ESI+) для C₁₈H₂₀N₂O₄S m/z 361 (M+H)⁺.

Пример 185

1-[5,6-Диметокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамином 4-[(Диметиламино)метил]-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол (60 мг, 0,166 ммоль; Пример 184) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли DMF-DMA (300 мкл). Смесь нагревали в микроволновой печи при 180°C в течение 180 сек. Растворитель выпаривали и остаток очищали с использованием системы ВЭЖХ Gilson, используя 30-60% MeCN в 50 нМ аммонийгидрокарбонатного буфера в качестве элюента. Выход: 13,2 мг (21%); коричневое масло. MS (ESI+) для C₁₉H₂₂N₂O₄S m/z 375 (M+H)⁺.

Пример 186

{[3-Хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин, трифторацетат
 {[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}диметиламин (80,0 мг, 0,23 ммоль; Пример 108) растворяли в безводном ТГФ (4 мл) и добавляли NCS (93,4 мг, 0,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов и упаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием 2,5% MeOH в дихлорметане → 5% MeOH в дихлорметане с 1% NEt₃ в качестве элюента, а затем препаративной ВЭЖХ на колонке ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут, с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 7 мг (6%). Светло-желтое масло. MS (ESI+) для C₁₈H₁₉ClN₂O₃S m/z 379 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 102

трет-Бутил {[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}метилкарбамат {[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}метиламин (0,627 г, 1,9 ммоль; Пример 144) растворяли в дихлорметане (25 мл) и добавляли вос-ангидрид (0,62 г, 2,8 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов, промывали насыщенным соевым раствором, сушили (MgSO₄) и упаривали. Неочищенный продукт очищали через пробку из диоксида кремния с использованием 5% MeOH в дихлорметане в качестве элюента. Выход 0,628 г (78%). Белое твердое вещество. MS (ESI+) для C₂₂H₂₆N₂O₅S m/z 375 (M+H)⁺.

Пример 187

{[3-Хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}метиламин, трифторацетат
 Трет-бутил [(5-метокси-1H-индол-4-ил)метил]метилкарбамат (30,0 мг, 0,103 ммоль; Промежуточное соединение 102) растворяли в ТГФ (2 мл) и добавляли NCS (25,0 мг, 0,19 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 часов и разбавляли дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой, сушили (MgSO₄) и упаривали. Это хлорированное неочищенное промежуточное соединение (33,0 мг, 0,10 ммоль) растворяли в DMF (2 мл) и добавляли NaNH (10,1 мг, 0,25 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут перед добавлением бензолсульфонилхлорида (35,9 мг, 0,20 ммоль).

Смесь перемешивали в течение 20 минут и разбавляли дихлорметаном и водой. Органическую фазу отделяли, сушили (MgSO_4) и упаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 часа и упаривали. Неочищенный продукт очищали с использованием препаративной ВЭЖХ на колонке ACE C8 5 мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут. Выход: 1,2 мг (2,5%). Темная смола. MS (ESI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_3\text{S}$ 364,0648 m/z 365 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 188

{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}амин, трифторацетат Ацетат аммония (0,146 г, 1,90 ммоль) добавляли к раствору 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегида (30 мг, 0,095 ммоль; Промежуточное соединение 75) в MeOH (3 мл) и перемешивали в течение 20 минут при 50°C перед добавлением NaCNBH_3 (6 мг, 0,095 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, гасили 3 каплями воды и упаривали. Неочищенный продукт очищали при помощи флэш-хроматографии с использованием 1% MeOH до 2,5% MeOH в дихлорметане с 1% NEt_3 в качестве элюента и затем очищали с использованием препаративной ВЭЖХ на колонке ACE C8 5мкм (21,2×100 мм). Воду, содержащую 0,1% ТФУ, и ацетонитрил использовали в качестве подвижных фаз, при скорости потока 20 мл/минута, с временем градиента 11,5 минут, с получением указанного в заголовке соединения. Выход: 4,6 мг (15%). Белое твердое вещество. ВЭЖХ чистота 99%. MS (ESI+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ 316,0882 ($\text{M}-16$)⁺ m/z 300.

Промежуточное соединение 103

6-Фтор-4-(1-гидроксиэтил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол Раствор неочищенного 6-фтор-5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-карбальдегида (86,4 мг, 271 мкмоль; Промежуточное соединение 96) в ТГФ (3 мл) обрабатывали при помощи MeMgBr (774 мкл раствора 1,4 М в толуоле/ТГФ, 4 экв.) при комнатной температуре и перемешивали в течение 30 минут. Через 30 минут добавляли еще 2 экв., а через 45 минут еще 4 экв. раствора Гриньяра и перемешивание продолжали в течение 15 минут. Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , экстрагировали при помощи EtOAc (3×), объединенные органические фазы промывали насыщенным соевым раствором, сушили и растворитель удаляли в вакууме с получением желто-коричневатого твердого вещества (95,6 мг). Это вещество очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (15-45% $\text{MeCN}/50 \text{ mM } \text{NH}_4\text{HCO}_3$) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтоватого твердого вещества (31,8 мг, 11% от 3 стадий). MS (ESI+) для $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{FNO}_4\text{S}$ m/z 318 ($\text{M}-\text{OH}$)⁺, 358 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺.

Промежуточное соединение 104

6-Фтор-4-(1-иодэтил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ол К раствору PPh_3 (24,6 мг, 93,9 мкмоль) в CH_2Cl_2 (1 мл) при комнатной температуре добавляли I_2 (23,8 мг, 93,9 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли раствор 6-фтор-4-(1-гидрокси-этил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-5-ола (30,0 мг, 89,5 мкмоль; Промежуточное соединение 103) в CH_2Cl_2 (1 мл) и перемешивание продолжали в течение 1 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт непосредственно использовали на последующих стадиях аминирования.

Пример 189

6-Фтор-4-[1-(метиламино)этил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол, трифторацетат
 Раствор неочищенного 6-фтор-4-(1-иодэтил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ола
 (примерно 44,5 мкмоль; Промежуточное соединение 104) в CH_2Cl_2 (1 мл)
 обрабатывали при помощи MeNH_2 (111 мкл раствора 8 М в EtOH, 888 мкмоль) при
 5 комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в
 вакууме, полученный остаток забирали для поглощения в MeOH и очищали при
 помощи препаративной ВЭЖХ (6-36% MeCN, 0,1% ТФУ) с получением указанного в
 заголовке соединения в виде белого, воскообразного твердого вещества (7,1 мг, 34%
 10 от двух стадий). MS (ESI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ m/z 349 (M+H)⁺.

Пример 190

4-[1-(Диметиламино)этил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол
 Раствор неочищенного 6-фтор-4-(1-иодэтил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ола
 15 (примерно 44,5 мкмоль; Промежуточное соединение 104) в CH_2Cl_2 (1 мл)
 обрабатывали при помощи Me_2NH (159 мкл раствора 5,6 М в EtOH, 890 мкмоль) при
 комнатной температуре в течение 1,5 часа. Реакционную смесь концентрировали в
 вакууме, полученный остаток забирали для поглощения в MeOH и очищали при
 помощи препаративной ВЭЖХ (25-55% MeCN, 50 мМ NH_4HCO_3) с получением
 20 указанного в заголовке соединения в виде не совсем белого твердого вещества (10,0
 мг, 62% от двух стадий). MS (ESI+) для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ m/z 363 (M+H)⁺.

Промежуточное соединение 105

1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этанол
 25 Неочищенный 6-фтор-5-гидрокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-карбальдегид (85
 мг, 266 мкмоль; Промежуточное соединение 96) суспендировали в ацетоне (5 мл) и
 обрабатывали при помощи K_2CO_3 (73,6 мг, 532 мкмоль) и MeI (49,7 мкл, 798 мкмоль) и
 перемешивали в герметично закрытой пробирке при 65°C в течение 1 часа 30 минут.
 Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли при
 30 помощи CH_2Cl_2 , промывали при помощи H_2O , сушили (Na_2SO_4) и растворитель
 удаляли в вакууме с получением 6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-
 карбальдегида в виде стекловидного твердого вещества интенсивно желтого
 цвета (72,3 мг), чистота 65% согласно данным ЖХ/МС, которое непосредственно
 35 использовали в последующей реакции присоединения по методу Гриньяра.

Раствор неочищенного 6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-
 карбальдегида (72,3 мг, 217 мкмоль) в ТГФ (2 мл) обрабатывали при помощи MeMgBr
 (310 мкл раствора 1,4 М в толуоле/ТГФ, 2экв.) при комнатной температуре и
 перемешивали в течение 20 минут (50% конверсия). Через 20 минут добавляли еще 2
 40 экв. раствора Гриньяра и перемешивание продолжали в течение 15 минут.
 Реакционную смесь гасили добавлением насыщенного раствора NH_4Cl , экстрагировали
 при помощи EtOAc (3х), объединенные органические фазы промывали насыщенным
 соевым раствором, сушили и растворитель удаляли в вакууме с получением желто-
 45 коричневатого пенистого вещества (81,9 мг) с чистотой 56% согласно данным
 ЖХ/МС. Это вещество очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (25-55% MeCN/50
 мМ NH_4HCO_3) с получением указанного в заголовке соединения в виде не совсем
 белого твердого вещества (26,5 мг, 9% от 4 стадий). MS (ESI+) для $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{FNO}_4\text{S}$ m/z 332
 50 (M-OH)⁺.

Промежуточное соединение 106

6-Фтор-4-(1-иодэтил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол
 К раствору PPh_3 (20,9 мг, 79,6 мкмоль) в CH_2Cl_2 (0,5 мл) при комнатной

температуре добавляли I₂ (20,2 мг, 79,6 мкмоль) и смесь перемешивали в течение 5 минут, после чего добавляли раствор 1-[6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этанола (26,5 мг, 75,8 мкмоль; Промежуточное соединение 105) в CH₂Cl₂ (1 мл) и перемешивание продолжали в течение 4,5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и полученный неочищенный продукт непосредственно использовали на последующих стадиях аминирования.

Пример 191

{1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}метиламин, трифторацетат

Раствор неочищенного 6-фтор-4-(1-иодэтил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (примерно 37,9 мкмоль; Промежуточное соединение 106) в CH₂Cl₂ (1 мл) обрабатывали при помощи MeNH₂ (95 мкл раствора 8 М в EtOH, 758 мкмоль) при комнатной температуре в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученный остаток забирали для поглощения в MeOH и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (13-43% MeCN, 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде желто-коричневого твердого вещества (9,4 мг, 52% от двух стадий). MS (ESI+) для C₁₈H₁₉FN₂O₃S m/z 363 (M+H)⁺.

Пример 192

{1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}диметиламин, трифторацетат

Раствор неочищенного 6-фтор-4-(1-иодэтил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индола (примерно 37,9 мкмоль; Промежуточное соединение 106) в CH₂Cl₂ (1 мл) обрабатывали при помощи Me₂NH (135 мкл раствора 5,6 М в EtOH, 758 мкмоль) при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, полученный остаток забирали для поглощения в MeOH и очищали при помощи препаративной ВЭЖХ (12-42% MeCN, 0,1% ТФУ) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого воскообразного твердого вещества (9,5 мг, 51% от двух стадий). MS (ESI+) для C₁₉H₂₁FN₂O₃S m/z 377 (M+H)⁺.

Биологические испытания

Способность соединений по настоящему изобретению связываться с 5-HT₆ рецептором и быть фармацевтически полезными можно определить с использованием in vivo и in vitro анализов, известных из уровня техники.

(а) Анализ связывания 5-HT₆ рецептора

Эксперимент по определению сродства связывания в отношении 5-HT₆ рецептора человека осуществляли в клетках HEK293, трансфицированных 5-HT₆ рецептором, с использованием [³H]-LSD в качестве меченого лиганда, в соответствии с общим способом, описанным Boess F. G et al. Neuropharmacology 36(4/5) 713-720, 1997.

Материалы

Клеточная культура

Клеточную линию HEK-293, трансфицированную 5-HT₆ рецептором человека, культивировали в модифицированной Дульбекко среде Игла, содержащей 5% диализированной бычьей сыворотки (Gibco BRL 10106-169), 0,5 мМ пирувата натрия и 400 мкг/мл генетицина (G-418) (Gibco BRL 10131-019). Осуществляли пересев клеток 1:10 два раза в неделю.

Химикаты

Радиолиганд [³H]LSD 60-240 Ки/ммоль, от фирмы Amersham Pharmacia Biotech, (Buckinghamshire, England), был получен в этаноле, и его хранили при -20°C.

Соединения растворяли в 100% DMSO и разбавляли буфером для связывания.

Используемые материалы и оборудование

Соединения разводили в 96-луночных V-донных полипропиленовых планшетах Costar (Corning Inc. Costar, NY, USA). Образцы инкубировали в Packard Optiplate (Packard Instruments B. V., Groningen, The Netherlands). Общее количество добавленного радиолиганда измеряли в 24-луночных Barch планшетах Packard (Packard Instruments B. V., Groningen, The Netherlands) в присутствии сцинтилляционной жидкости Microscint™ 20 (Packard Bioscience, Meriden, CT, USA).

Буфер

Буфер для связывания состоял из 20 mM HEPES, 150 mM NaCl, 10 mM MgCl₂ и 1 mM, EDTA, pH 7,4.

Методы

Мембранный препарат

Клетки выращивали до приблизительно 90% конфлюентности в 24,5×24,5 мм чашках для культивирования. Среду аспирировали и после промывки охлажденным льдом PBS клетки соскабливали с использованием 25 мл Трис буфера (50 mM Трис-HCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, pH 7,4) и оконного скребка. Клетки затем разрывали с использованием гомогенизатора Polytron и оставшиеся частицы удаляли при помощи низкоскоростного центрифугирования, 1000×g в течение 5 минут. В завершение, мембраны собирали при помощи высокоскоростного центрифугирования (20000×g), суспендировали в буфере для связывания и замораживали в аликвотах при -70°C.

Связывание радиолиганда

Замороженные клеточные мембраны оттаивали, сразу снова гомогенизировали при помощи гомогенизатора Polytron и объединяли с шариками из агглютинаина из проростков пшеницы SPA (Amersham Life Sciences, Cardiff, England) в течение 30 минут при непрерывном встряхивании пробирок. После объединения шарик центрифугировали в течение 10 минут при 1000 g и затем суспендировали в 20 мл буфера для связывания на 96-луночный планшет. Затем инициировали реакцию связывания путем добавления радиолиганда и испытываемых соединений к суспензии шариков-мембран. После инкубации при комнатной температуре аналитические планшеты анализировали с использованием сцинтилляционного счетчика.

Следовали оригинальному методу SPA, за исключением того, что мембраны получали из HEK293 клеток, экспрессирующих рецептор 5-HT₆ человека, вместо клеток HeLa (Dinh DM, Zaworski PG, Gill GS, Schlachter SK, Lawson CF, Smith MW. Validation of human 5-HT₆ receptors expressed in HeLa cell membranes: saturation binding studies, pharmacological profiles of standard CNS agents and SPA development. (The Upjohn Company Technical Report 7295-95-064 1995;27 December). Специфическое связывание [³H]-LSD было насыщаемым, тогда как неспецифическое связывание увеличивалось линейно с концентрацией добавляемого радиолиганда. [³H]-LSD связывался с высоким сродством с 5-HT₆ рецепторами. Значение K_d было определено как 2,6±0,2 нМ на основании четырех независимых экспериментов.

Общее связывание при 3 нМ [³H]-LSD, концентрации радиолиганда, используемой в конкурентных анализах, типично составляло 6000 dpm(число распадов в минуту), а специфическое связывание более чем 70%. 5-HT вызывал зависимое от концентрации ингибирование связывания [³H]-LSD с общим средним значением K_i 236 нМ при испытании против двух разных мембранных препаратов. Расхождение между

анализами для трех экспериментов составило $CV = 10\%$ при среднем значении K_i 173 нМ (SD 30) и коэффициента Hill 0,94 (SD 0,09). Расхождение в пределах анализа составило 3% ($n=4$). Все немеченные лиганды вытесняли специфическое связывание [3H]-LSD зависимым от концентрации образом, хотя и с разной активностью. Сродство к 5-HT₆ рецептору сравнительных соединений: метиотепин (K_i 2 нМ) > миансерин (190 нМ) ~ 5-HT (236 нМ) > метисергид (482 нМ) > месулергин (1970 нМ).

Определение белка

Концентрацию белка определяли с использованием анализа белка BioRad (Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal. Biochem. 1976;72:248-54). В качестве стандарта использовали бычий сывороточный альбумин.

Сцинтилляционный счет

Радиоактивность определяли при помощи сцинтилляционного счетчика Packard TopCount™ (Packard Instruments, Meriden, CT, USA), при эффективности счета примерно 20%. Эффективность счета определяли в отдельных сериях экспериментов.

Эксперименты насыщения

В экспериментах насыщения использовали, по меньшей мере, 6 концентраций радиолиганда (0,1-20 нМ [3H]-LSD) в двух повторах. Специфическое связывание рассчитывали как разность между общим связыванием и неспецифическим связыванием, которое определяли как связывание радиолиганда в присутствии 5 мкМ лисурида. B_{max} и константу диссоциации K_d определяли при помощи анализа нелинейной регрессии с использованием уравнения 1. L_u представляет концентрацию несвязанного радиолиганда, y представляет связанное количество радиолиганда.

Конкурентные анализы

Общее и неспецифическое связывание радиолиганда определяли в восьми повторах для каждого. Образцы, содержащие испытываемое соединение, испытывали по два раза при 11 концентрациях. Инкубации осуществляли при комнатной температуре в течение 3 часов. Значение IK_{50} , т.е. концентрацию испытываемого соединения, которая обеспечивала 50% ингибирование специфического связывания радиолиганда, определяли при помощи анализа нелинейной регрессии и значение K_i рассчитывали с использованием уравнения 2 [Cheng Y. C. Biochem. Pharmacol. 22, 3099-3108, 1973].

L = концентрация радиолиганда

K_d = аффинность радиолиганда

(b) Анализ характеристической активности 5-HT₆

Антагонисты рецептора 5-HT₆ человека были охарактеризованы путем измерения ингибирования 5-HT-индуцированного увеличения сАМР в клетках НЕК 293, экспрессирующих рецептор 5-HT₆ человека (см. Boess et al. (1997) Neuropharmacology 36: 713-720). Вкратце, клетки НЕК293/5-HT₆ высевали в 96-луночные планшеты с полилизинным покрытием при плотности 25000/луночка и выращивали в DMEM (модифицированной Дульбекко среде Игла) (без фенольного красного), содержащей 5% диализованной фетальной бычьей сыворотки, в течение 48 часов при 37°C в 5% CO₂ инкубаторе. Среду затем аспирировали и заменяли на 0,1 мл среды для количественного определения (сбалансированный солевой раствор Хэнка, содержащий 20 мМ HEPES, 1,5 мМ изобутилметилксантина и 1 мг/мл бычьего сывороточного альбумина). После добавления испытываемых веществ, 50 мкл, растворенных в среде для количественного определения, клетки инкубировали в течение 10 минут при 37°C в 5% CO₂ инкубаторе. Среду снова аспирировали и

содержание сАМР определяли с использованием набора для определения радиоактивности сАМР (Amersham Pharmacia Biotech, BIOTRAK RPA559).

Количественное определение активности антагонистов осуществляли путем определения концентрации, которая вызывала 50% ингибирование 5-НТ(при $[5\text{-НТ}] = 8 \times \text{EC}_{50}$)-индуцированного увеличения сАМР, с использованием формулы $\text{ИК}_{50, \text{corr}} = \text{ИК}_{50} / (1 + [5\text{НТ}] / \text{EC}_{50})$.

Соединения по настоящему изобретению обладают селективным сродством к рецепторам 5-НТ₆ человека, со значениями K_i и $\text{ИК}_{50, \text{corr}}$ в пределах от 0,5 нМ и 5 мкМ, или демонстрируют % ингибирования $[^3\text{H}]\text{-LSD} \geq 20\%$ при 50 нМ, и являются антагонистами, агонистами или частичными агонистами рецептора 5-НТ₆ человека. Соединения показывают хорошую селективность в отношении рецепторов 5-НТ_{1a}, 5-НТ_{1b}, 5-НТ_{2a}, 5-НТ_{2b} и 5-НТ_{2c} человека.

Таблица 2
Сродство связывания (K_i) на рецепторе h5-НТ₆

Пример	K_i (нМ)
1	1,8
47	3,3
87	0,9

Таблица 3
Антагонистическая активность на рецепторе h5-НТ₆

Пример	K_i (нМ)
1	6
15	403
21	96
42	59
48	436
69	96
77	66
82	17
87	0,6
91	63
95	106
96	216
103	19

(с) In vivo анализ снижения потребления пищи

Информацию, связанную с серотонином и потреблением пищи см. в Blundell, J. E and Halford, J. C. G. (1998) Serotonin and Appetite Regulation. Implications for the Pharmacological Treatment of Obesity. CNS Drugs 9:473-495.

Страдающая ожирением мышь (ob/ob) была выбрана в качестве основной животной модели для скрининга, поскольку эта мутантная мышь потребляет большое количество пищи, что дает высокое отношение сигнала к шуму. Для более полного обоснования и сравнения данных эффективности, эффект соединений на потребление пищи также исследовали на мышах дикого типа (C57BL/6J). Регистрировали количество потребляемой пищи в течение 15 часов инфузии соединений.

Во всех экспериментах использовали самцов мышей (страдающих ожирением C57BL/6JBom-Lep^{ob} и дикого типа с нормальной массой тела C57BL/6JBom; Bomholtsgaard, Denmark) возраста 8-9 недель, со средней массой тела 50 г (страдающие ожирением) и 25 г (с нормальной массой тела). Животных помещали в отдельные

клетки при температуре $23 \pm 1^\circ\text{C}$, влажности 40-60%, и они имели свободный доступ к воде и стандартному лабораторному корму. Устанавливали 12/12-часовой цикл свет-темнота с выключением света в 17-00. Животным давали привыкнуть к условиям в течение, по меньшей мере, одной недели перед началом исследования.

Испытываемые соединения растворяли в растворителях, подходящих для каждого конкретного соединения, таких как циклодекстрин, циклодекстрин/метансульфоновая кислота, полиэтиленгликоль/метансульфоновая кислота, физиологический раствор. Для каждого испытания подготавливали свежие растворы. Использовали дозы 30, 50 и 100 мг кг^{-1} день $^{-1}$. Испытываемые соединения имели аналитическую чистоту.

Животных взвешивали в начале исследования и рандомизированно отбирали на основании массы тела. Использовали осмотические миниасосы Alzet (Model 200 1D; скорость инфузии 8 мкл/час) и осуществляли нагрузку, по существу, как рекомендовано в инструкции Alzet (Alza Scientific Products, 1997; Theeuwes, F and Yam, S. I. Ann. Biomed. Eng. 4(4). 343-353, 1976). Использовали непрерывную подкожную инфузию продолжительностью 24 часа. Для заполнения миниасосов использовали либо разные концентрации испытываемых соединений, растворенных в носителе, либо только раствор носителя, и поддерживали в носителе, предварительно нагретом до 37°C (примерно 1 час). Миниасосы имплантировали подкожно в область шеи/спины под кратковременной анестезией (метофан/энфлуран). Эта хирургическая процедура продолжалась примерно 5 минут.

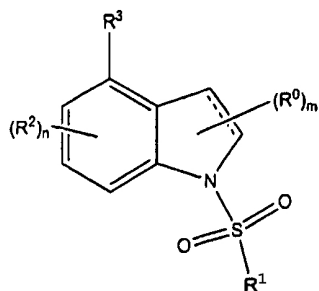
Вес гранулированного корма измеряли в 17-00 и в 20-00 в течение двух дней до (базовая линия) и одного дня после имплантации осмотических миниасосов. Отвешивание осуществляли с использованием компьютерных весов Mettler Toledo PR 5002. Случайные потери были скорректированы. По окончании исследования животных умерщвляли путем смещения шеи и отбирали кровь из туловища для последующего анализа концентраций в плазме лекарственного средства.

Белки из образцов плазмы осаждали метанолом, центрифугировали и супернатант переносили в флаконы для ВЭЖХ и инжесктировали в систему жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии. Масс-спектрометр устанавливали на режим положительной ионизации электроспреем и параллельного контроля реакций (Multiple Reaction Monitoring). Для расчета концентраций неизвестных образцов использовали анализ линейной регрессии стандартов, пропущенных через источник.

Потребление пищи в течение 15 часов измеряли три дня подряд и вычисляли процент от значений базового уровня для каждого животного от дня перед обработкой и после обработки. Значения выражали в виде среднего значения $\pm$ SD(стандартное отклонение) и $\pm$ SEM(средняя стандартная ошибка) от восьми животных на группу дозирования. Статистическую оценку осуществляли при помощи одностороннего анализа ANOVA методом Kruskal-Wallis с использованием процентных базовых значений. Если получали статистическую значимость на уровне $p < 0,05$, применяли U-критерий Mann-Whitney для статистического сравнения групп контроля и обработки.

Формула изобретения

1. Соединение формулы (I)



где ----- представляет собой простую связь или двойную связь;

n имеет значение 1, 2 или 3;

m имеет значение 1 или 2;

каждый R^0 независимо выбран из следующих:

(a) водород,

(b) галоген,

(c) C_{1-6} -алкил,

(e) гидрокси- C_{1-4} -алкил,

(f) $-\text{COOR}^6$,

(g) $-\text{CONR}^5\text{R}^5$;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) C_{1-6} -алкил,

(d) C_{6-14} -арил,

(g) моно- или бициклическая гетероарильная кольцевая система, содержащая 5-10 кольцевых атомов углерода, 1-3 из которых заменены на азот или серу, или представляет собой 1,5-бензодиоксепин, где любой гетероарильный или арильный остаток отдельно или как часть другой группы необязательно независимо замещен в одном или нескольких положениях заместителем, независимо выбранным из следующих:

(a) галоген,

(b) C_{1-6} -алкил,

(c) фтор- C_{1-6} -алкил,

(h) гидрокси- C_{1-4} -алкил,

(i) гидрокси,

(j) C_{1-6} -алкокси,

(k) фтор- C_{1-6} -алкокси,

(p) $-\text{CN}$,

(ad) 5-членный гетероарил, содержащий два атома азота, необязательно замещенный трифторметилом и метилом;

каждый R^2 независимо выбран из следующих:

(a) водород,

(b) галоген,

(c) C_{1-6} -алкил,

(d) фтор- C_{1-6} -алкил,

(i) гидрокси- C_{1-4} -алкил,

(j) гидрокси,

(k) C_{1-6} -алкокси,

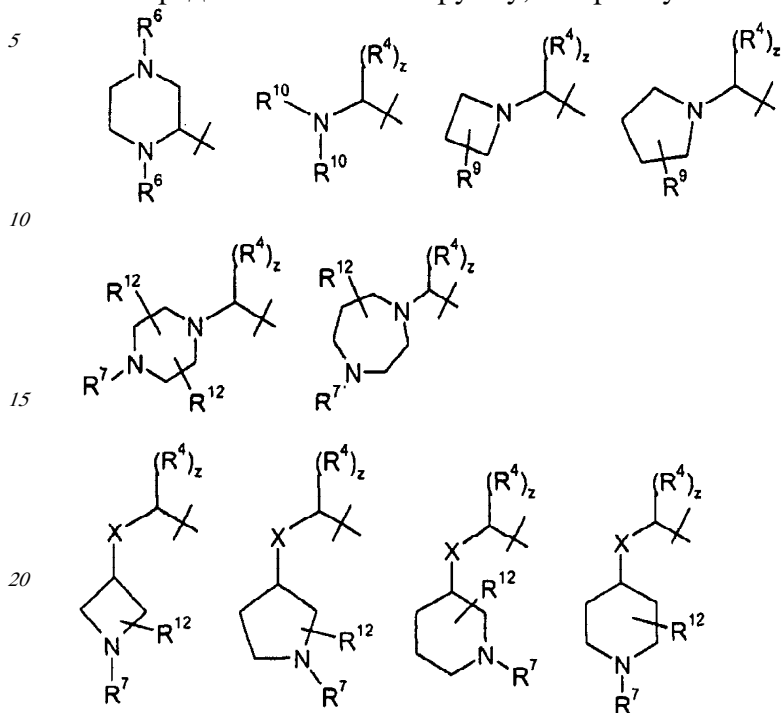
(l) фтор- C_{1-6} -алкокси,

(y) $-\text{OCONR}^5\text{R}^5$,

(ab) C₁₋₆-алкоксикарбонил и

(ac) OR¹¹,

R³ представляет собой группу, выбранную из следующих:



25 где X выбран из O или -NR⁶;

z имеет значение 2; и

(i) оба R⁴ представляют собой водород; или

(ii) один из R⁴ представляет собой водород, а другой представляет собой

30 (a) C₁₋₄-алкил,

(d) циано; или

(iii) оба R⁴ представляют собой метил;

R⁵ каждый независимо выбран из следующих:

35 (a) водород,

(b) C₁₋₆-алкил,

(c) фтор-C₁₋₆-алкил,

(d) 5-членный гетероарил-C₁₋₂-алкил, содержащий один атом серы;

R⁶ каждый независимо выбран из следующих:

40 (a) водород,

(b) C₁₋₄-алкил и

(c) гидрокси-C₁₋₃-алкил;

R⁷ выбран из следующих:

45 (a) водород,

(b) C₁₋₄-алкил,

R⁹ выбран из следующих:

(a) водород,

(c) C₁₋₄-алкил,

50 (d) -NR⁶R⁶ при условии, что указанная группа -NR⁶R⁶ не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота,

(e) гидрокси при условии, что указанная гидроксигруппа не связана с атомом

углерода, смежным с кольцевым атомом азота, и

(f) гидрокси- C_{1-4} -алкил;

R^{10} каждый независимо выбран из следующих:

(a) водород,

(b) гидрокси- C_{2-4} -алкил,

(c) C_{1-3} -алкокси- C_{2-4} -алкил,

(d) циклопропил,

(e) циклобутил,

(f) бензил и

(g) C_{1-4} -алкил,

R^{11} выбран из следующих:

(a) $-CH_2CN$,

(b) бензил;

R^{12} каждый независимо выбран из следующих:

(a) водород,

(b) C_{1-4} -алкил,

(c) фтор- C_{1-3} -алкил,

(d) гидрокси- C_{1-3} -алкил и

(e) C_{1-6} -алкоксикарбонил;

и его фармацевтически приемлемые соли, при условии, что соединение формулы (I) не может представлять собой N-метил-1-(фенилсульфонил)-1H-индол-4-метанамин.

2. Соединение по п.1, где

----- представляет собой простую связь или двойную связь;

n имеет значение 1;

m имеет значение 1;

R^0 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

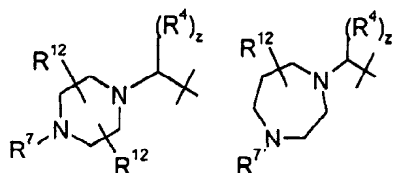
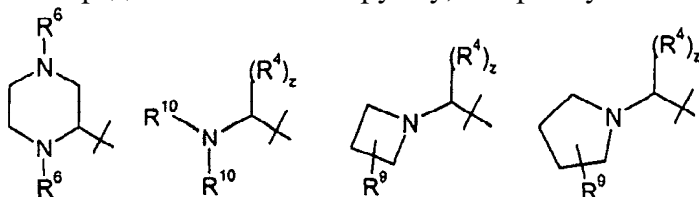
(b) C_{1-6} -алкил,

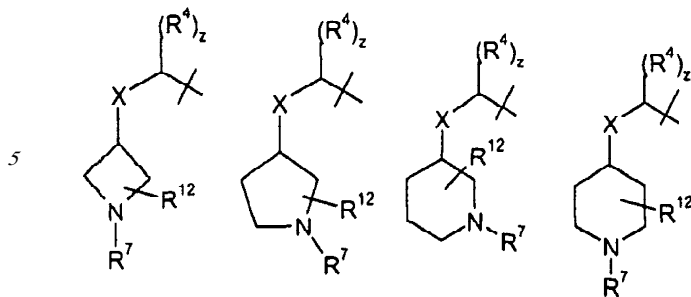
(d) гидрокси- C_{1-4} -алкил,

(e) $-COOR^6$ и

(f) $-CONR^5R^5$;

R^3 представляет собой группу, выбранную из





10 3. Соединение по п.1, где X представляет собой -NR⁶.

4. Соединение по п.1, где

----- представляет собой простую связь или двойную связь;

каждый R⁰ независимо выбран из следующих:

- 15 (a) водород,
(b) C₁₋₆-алкил,
(d) гидрокси-C₁₋₄-алкил;

R⁰ представляет собой группу, выбранную из следующих:

- 20 (a) C₆₋₁₄-арил,
(b) моно- или бициклическая гетероарильная кольцевая система,
содержащая 5-10 кольцевых атомов углерода, 1-3 из которых заменены на азот или
серу, или представляет собой 1,5-бензодиоксепин,

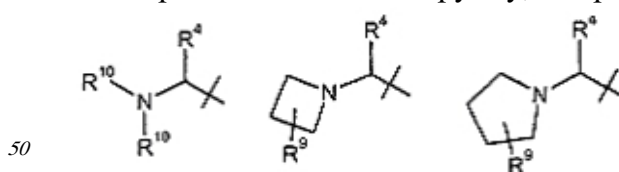
где любой гетероарильный или арильный остаток отдельно или как часть другой
25 группы необязательно независимо замещен в одном или нескольких положениях
заместителем, независимо выбранным из следующих:

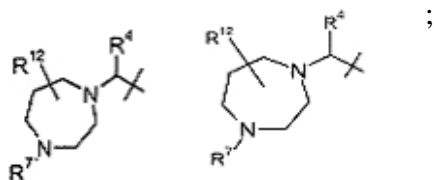
- (a) галоген,
(b) C₁₋₆-алкил,
(c) фтор-C₁₋₆-алкил,
30 (h) гидрокси-C₁₋₄-алкил,
(l) гидрокси,
(j) C₁₋₆-алкокси,
(k) фтор-C₁₋₆-алкокси;

35 R² выбран из следующих:

- (a) водород,
(b) галоген,
(c) C₁₋₆-алкил,
40 (e) гидрокси-C₁₋₄-алкил,
(f) гидрокси,
(g) C₁₋₆-алкокси,
(q) -OCONR⁵R⁵,
(s) -OR¹¹;

45 R³ представляет собой группу, выбранную из следующих:





R^4 выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) C_{1-4} -алкил; и

R^5 каждый независимо выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) C_{1-3} -алкил;

R^6 каждый независимо выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) метил и
- (c) этил;

R^7 выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) C_{1-4} -алкил;

R^9 выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) C_{1-4} -алкил,
- (c) $-NR^6R^6$ при условии, что указанная группа $-NR^6R^6$ не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота,

(d) гидроксипри условии, что указанная гидроксигруппа не связана с атомом углерода, смежным с кольцевым атомом азота, и

- (e) гидроксиметил;

R^{10} каждый независимо выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) гидроксипри- C_{2-4} -алкил,
- (c) C_{1-3} -алкоксипри- C_{2-4} -алкил,
- (d) C_{1-4} -алкил,
- (e) циклопропил и
- (f) циклобутил;

R^{11} выбран из следующих:

- (a) $-CH_2CN$,
- (b) бензил;

R^{12} каждый независимо выбран из следующих:

- (a) водород,
- (b) C_{1-2} -алкил и
- (c) гидроксипри- C_{1-2} -алкил.

5. Соединение по п.4, где

R^0 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) водород,
- (b) метил и
- (c) гидроксиметил;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) C₆₋₁₄-арил, и

(b) моно- или бициклическая гетероарильная кольцевая система, содержащая 5-10
кольцевых атомов углерода, 1-3 из которых заменены на азот или серу, или
представляет собой 1,5-бензодиоксепин, где любой гетероарильный или арильный
остаток необязательно независимо замещен в одном или нескольких положениях
заместителем, выбранным из следующих:

(a) галоген,

(b) метил,

(c) трифторметил,

(d) метокси,

(e) трет-бутил и

(f) -CN;

R² представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

(b) фтор,

(c) хлор,

(d) бром,

(e) гидроксигруппа,

(f) метокси,

(g) этокси,

(h) изопропокси,

(i) -OC(=O)Me и

(j) -OR¹¹;

R⁴ представляет собой водород;

R⁷ выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил,

(c) н-пропил,

(d) изопропил;

R⁹ выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил,

(c) -NH₂ при условии, что указанная группа -NH₂ не связана с атомом углерода,
смежным с кольцевым атомом азота,

(d) гидроксигруппа при условии, что указанная гидроксигруппа не связана с атомом
углерода, смежным с кольцевым атомом азота, и

(e) гидроксиметил;

R¹⁰ каждый независимо выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил,

(c) этил,

(d) изопропил,

(e) 2-гидроксиэтил,

(f) 2-метоксиэтил,

(g) циклопропил и (h) циклобутил;

R¹¹ выбран из следующих:

(a) -CH₂CN,

(b) бензил;

R^{12} каждый независимо выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил и

(c) гидроксиметил.

6. Соединение по п.5,

где R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) фенил,

(b) пиридил и

(c) 2-тиенил,

где любой гетероарильный или арильный остаток необязательно независимо замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из следующих:

(a) хлор,

(b) фтор,

(c) метил,

(d) трифторметил,

(e) метокси и

(f) -CN;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

(b) фтор,

(c) гидроксид,

(d) метокси,

(e) этокси,

(f) изопропокси,

(g) -OCON(Me)₂ и

(h) -OR¹¹;

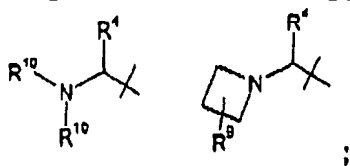
R^{11} выбран из следующих:

(a) -CH₂CN,

(b) бензил.

7. Соединение по п.1, где

R^3 представляет собой группу, выбранную из следующих:



R^4 представляет собой водород или метил;

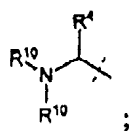
R^9 представляет собой водород;

R^{10} каждый независимо выбран из следующих:

(a) водород,

(b) метил.

8. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой



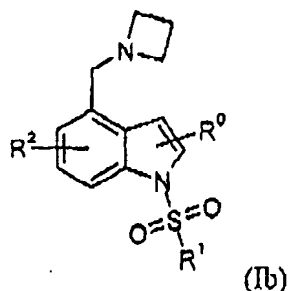
R^4 представляет собой H или метил;

R^{10} каждый независимо выбран из следующих:

(a) водород и

(b) метил.

9. Соединение по п.1 формулы (Ib)



где

R^0 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

(b) метил и

(c) гидроксиметил;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) фенил,

(b) 2-нафтил,

(c) 2-тиенил и

(d) 6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил,

где любой гетероарильный или арильный остаток необязательно независимо замещен в одном, двух или трех положениях заместителем, выбранным из следующих:

(a) хлор,

(b) фтор,

(c) бром,

(d) метил,

(e) трифторметил,

(f) метокси и

(g) -CN;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

(a) водород,

(b) фтор,

(c) гидроксид,

(d) метокси,

(e) этокси,

(f) изопропокси,

(g) -OCON(Me)₂ и

(h) -OR¹¹; и

R^{11} выбран из следующих:

(a) -CH₂CN и

(b) бензил.

10. Соединение по п.1, где

----- представляет собой простую связь;

R^1 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- (a) фенил,
- (b) пиридил и
- (c) 2-тиенил,

где любой гетероарильный или арильный остаток необязательно независимо
 5 замещен в одном или нескольких положениях заместителем, выбранным из
 следующих:

- (a) хлор,
- (b) фтор,
- 10 (c) метил,
- (d) трифторметил,
- (e) метокси и
- (f) -CN;

R^2 представляет собой группу, выбранную из следующих:

- 15 (a) водород,
- (b) фтор,
- (c) гидроксигруппа,
- (d) метокси,
- 20 (e) этокси,
- (f) изопропокси,
- (g) -OCON(Me)₂ и
- (h) -OR¹¹;

R^{11} выбран из следующих:

- 25 (a) -CH₂CN,
- (b) бензил.

11. Соединение по п.1, которое представляет собой следующее соединение:

1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 30 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1H-индол,
 1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пирролидин-3-амин,
 1-{[1-(Фенилсульфонил)-1H-индол-4-ил]метил}пирролидин-3-амин,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 35 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 4-[(4-Метил-1,4-дiazепан-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 4-[(4-Изопропилпиперазин-1-ил)метил]-1-[(4-метилфенил)сульфонил]-1H-индол,
 40 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-пропилпиперазин-1-ил)метил]-1H-индол,
 1-[(4-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1H-индол,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1H-индол,
 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1H-

индол,
 45 N-({1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}метил)пиперидин-4-амин,

1-Изопропил-N-({1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1H-индол-4-ил}
 метил)пиперидин-4-амин,

50 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(2-метилпирролидин-1-ил)метил]-1H-индол,

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин,

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]индолин,

1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)индолин,
 ({ 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-2,3-дигидро-1Н-индол-4-ил }
 метил)диметиламин,

5 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-[(3-метилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-[(4-фторфенил)сульфонил]-1Н-индол,
 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,
 ({ 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метил)диметиламин,
 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

10 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1Н-индол,
 1-({ 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метил)пирролидин-3-ол,
 1-[(2-Метилфенил)сульфонил]-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,
 2-[Метил({ 1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метил)амино]этанол,

15 N,N-Диметил-1-{ 1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метанамина,
 4-(Пиперазин-1-илметил)-1-{ [3-(трифторметил)фенил]сульфонил-1Н-индол,
 ((2R)-1-{ 1-([3-(Трифторметил)фенил]сульфонил)-1Н-индол-4-ил)метил }
 пирролидин-2-ил } метанол,

20 4-(Пирролидин-1-илметил)-1-{ [3-(трифторметил)фенил]сульфонил }-1Н-индол,
 2-{ Метил([1-{ [3-(трифторметил)фенил]сульфонил }-1Н-индол-4-ил)метил]амино }
 этанол,
 N,N-Диметил-1-(1-{ [3-(трифторметил)фенил]сульфонил }-1Н-индол-4-ил)метанамина,
 4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол,

25 N-Этил-N-{ [1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } этанамина,
 4-(Пирролидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол,
 4-[(4-Пропилпиперазин-1-ил)метил]-1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол,
 N,N-Диметил-1-[1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метанамина,
 4-(Пиперазин-1-илметил)-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1Н-индол,

30 N,N-Диметил-1-[1-(пиридин-3-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метанамина,
 1-(Пиридин-3-илсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,
 1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,
 N,N-Диметил-1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метанамина,

35 3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 3-Метил-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 3-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,
 N,N-Диметил-1-[3-метил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метанамина,

40 6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 {[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 6-Метокси-4-{ [(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]метил }-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 6-Метокси-4-{ [(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил }-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 6-Метокси-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,

45 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,
 2-[[6-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил](метил)аминоэтанол,
 6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,

50 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 6-Фтор-4-{ [(3S)-3-метилпиперазин-1-ил]метил }-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 6-Фтор-4-{ [(3R)-3-метилпиперазин-1-ил]метил }-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,

2-[[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}(метил)амино]этанол,
 {[6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 6-Фтор-4-[(4-метилпиперазин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 1-(Фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол-6-ил диметилкарбамат,
 4-(1,4-Диазепан-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-6-ол,
 1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1-{[3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол,
 1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-6-метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 2-{[6-Метокси-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-1-ил]сульфонил}бензонитрил,
 ({1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)амин,
 N-({1-[(4-Фторфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}метил)этанамина,
 7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 2-Метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 Метил 4-{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-2-карбоксилат,
 (4-{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пиперазин-2-ил)метанол,
 (2-Метоксиэтил){[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин,
 N-{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}пропан-2-амин,
 4-{[4-(2-Метоксиэтил)пиперазин-1-ил]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 ((2R)-1-{[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил} пирролидин-2-ил)метанол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 Этил 5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-2-карбоксилат,
 5-Метокси-N-метил-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамид,
 N-Этил-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-2-карбоксамид,
 5-Этокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-N-(2-тиенилметил)-1Н-индол-2-карбоксамид,
 4-(Азетидин-1-илметил)-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-5-ол,
 1-(Фенилсульфонил)-4-пиперазин-2-ил-1Н-индол,
 4-(1,4-Диметилпиперазин-2-ил)-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 [7-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил](пиперазин-1-ил)ацетонитрил,
 4-(Азетидин-1-илметил)-7-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 {[1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол-5-ил]окси}ацетонитрил,
 5-Изопропокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 5-(Бензилокси)-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 4-{[(2-Гидроксиэтил)(метил)амино]метил}-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 4-[(3-Гидрокси-пирролидин-1-ил)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 [1-(Фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-ил]метанол,
 5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 5-Этокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пиперазин-1-илметил)-1Н-индол,
 1-Фенил-N-{[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}метанамина,
 N-{[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}циклопропанамина,

{ [5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } диметиламин,
 N-{ [5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } циклобутанамин,
 N-{ [5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил }-N-метилциклобутанамин,
 1-{ [1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } азетидин-3-ол,
 5 4-(Азетидин-1-илметил)-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 4-{ [4-(Азетидин-1-илметил)-1Н-индол-1-ил]сульфонил } бензонитрил,
 2-((2S)-1-{ [1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } азетидин-2-ил)пропан-2-ол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-2-метил-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 10 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2-хлорфенил)сульфонил]-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(5-хлор-2-тиенил)сульфонил]-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-(2-нафтилсульфонил)-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(6-хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-1Н-
 15 индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(4-трет-бутилфенил)сульфонил]-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,6-дифторфенил)сульфонил]-1
 Н-индол,
 20 4-(Азетидин-1-илметил)-1-{ [2-(трифторметил)фенил]-сульфонил }-1Н-индол,
 3-{ [4-(Азетидин-1-илметил)-1Н-индол-1-ил]сульфонил }-бензонитрил,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-{ [4-бром-2-(трифторметил)фенил]-сульфонил }-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-(2-тиенилсульфонил)-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-1-[(2,5-дифторфенил)сульфонил]-1Н-индол,
 25 [(5-Метокси-1-{ [3-(трифторметил)фенил]сульфонил }-1Н-индол-4-ил)метил]
 диметиламин,
 4-(Азетидин-1-илметил)-7-(бензилокси)-1-(метилсульфонил)-1 Н-индол,
 ({ 1-[(6-Хлоримидазо[2,1-b][1,3]тиазол-5-ил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил }
 30 метил)диметиламин,
 4-[(Диметиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 { [5-Этоксид-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } диметиламин,
 ({ 5-Этоксид-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил }
 метил)диметиламин,
 35 { [5-Этоксид-1-(1-нафтилсульфонил)-3.Н-индол-4-ил]метил } диметиламин,
 { [5-Этоксид-1-(2-нафтилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } диметиламин,
 ({ 1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-этоксид-1Н-индол-4-ил } метил)диметиламин,
 ({ 1-[(3-Хлор-2-метилфенил)сульфонил]-5-этоксид-1Н-индол-4-ил } метил)диметиламин,
 40 ({ 5-Метокси-1-[(2-метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил }
 метил)диметиламин,
 ({ 1-[(2,3-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил } метил)диметиламин,
 { [5-Этоксид-1-(хиолин-8-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил } диметиламин,
 { [5-Этоксид-1-({ 5-[1-метил-3-(трифторметил)-1Н-пиразол-5-ил]-2-тиенил } сульфони-
 45 1Н-индол-4-ил]метил } диметиламин,
 ({ 1-[(2,5-Дихлорфенил)сульфонил]-5-этоксид-1Н-индол-4-ил } метил)диметиламин,
 ({ 5-Этоксид-1-[(2,4,6-трихлорфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метил)диметиламин,
 1-[5-Метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N-метилметанамин,
 50 ({ 1-[(2-Метокси-5-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил } метил)метиламин,
 4-[(Диметиламино)метил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 1-[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин,
 6-Фтор-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол-5-ол,

- 6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-4-(пирролидин-1-илметил)-1Н-индол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 4-(Азетидин-1-илметил)-6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 4-{[Этил(метил)амино]метил}-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 5 N-{[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}-N-метилэтанамин,
 6-Фтор-4-[(метиламино)метил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 {[6-Фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}метиламин,
 1-{5-Метокси-1-[(4-метоксифенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 10 диметилметанамина,
 1-{1-[(3-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамина,
 1-{1-[(2,5-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамина,
 1-(1-{[4-Фтор-3-(трифторметил)фенил]сульфонил}-5-метокси-1Н-индол-4-ил)-N,N-
 15 диметилметанамина,
 1-[5-Метокси-1-(хиолин-8-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамина,
 1-{1-[(2-Хлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамина,
 1-{1-[(2-Хлор-6-метилфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 20 диметилметанамина,
 1-{1-[(3-Хлор-4-фторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамина,
 1-{5-Метокси-1-[(2-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-диметилметанамина,
 2-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1Н-индол-1-ил}сульфонил)бензонитрил,
 25 1-{1-[(2,6-Дифторфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамина,
 1-{1-[(1,2-Диметил-1Н-имидазол-4-ил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамина,
 1-{5-Метокси-1-[(5-метил-1-бензотиен-2-ил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 30 диметилметанамина,
 1-{5-Метокси-1-[(2-метокси-4-метилфенил)сульфонил]-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамина,
 1-{1-[(2,4-Дихлорфенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 35 диметилметанамина,
 1-{1-[(5-Бром-2-метоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамина,
 1-[1-(2,1,3-Бензотиадиазол-4-илсульфонил)-5-метокси-1Н-индол-4-ил]-N,N-
 40 диметилметанамина,
 1-[1-(3,4-Дигидро-2Н-1,5-бензодиоксепин-7-илсульфонил)-5-метокси-1Н-индол-4-
 ил]-N,N-диметилметанамина,
 1-{1-[(2,5-Диметоксифенил)сульфонил]-5-метокси-1Н-индол-4-ил}-N,N-
 диметилметанамина,
 45 1-(5-Метокси-1-{[2-(трифторметил)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)-N,N-
 диметилметанамина,
 1-(5-Метокси-1-{[4-(трифторметокси)фенил]сульфонил}-1Н-индол-4-ил)-N,N-
 диметилметанамина,
 3-({4-[(Диметиламино)метил]-5-метокси-1Н-индол-1-ил}сульфонил)бензонитрил,
 50 1-[5-Метокси-1-(пиридин-3-илсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамина,
 Метил {1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин,
 {1-[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин,

Диметил {1-[1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}амин,
 4-(Азетидин-1-илметил)-2,3-дихлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол,
 {[1-(Фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин,
 4-[(Диметиламино)метил]-6-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 1-[5,6-диметокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]-N,N-диметилметанамин,
 {[3-хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}диметиламин,
 {[3-хлор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}метиламин,
 {[5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]метил}амин,
 6-фтор-4-[1-(метиламине)этил]-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 4-[1-(диметиламино)этил]-6-фтор-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-5-ол,
 {1-[6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}метиламин
 и

{1-[6-фтор-5-метокси-1-(фенилсульфонил)-1Н-индол-4-ил]этил}диметиламин,
 или его фармацевтически приемлемая соль.

12. Фармацевтическая композиция, обладающая антагонистической активностью в отношении 5НТ₆рецептора, содержащая соединение по п.1 в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

13. Применение соединения по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для снижения массы тела или снижения прибавки массы тела.

14. Применение соединения по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения диабета типа II.

15. Применение соединения по любому из пп.1-9 для получения лекарственного средства для лечения расстройства центральной нервной системы.

16. Применение по п.15, где расстройство центральной нервной системы выбрано из следующих: беспокойство, депрессия, приступы паники, расстройства памяти, расстройства познавательной способности, эпилепсия, расстройства сна, мигрень, анорексия, булимия, расстройства, связанные с перееданием, обсессивно-компульсивные расстройства, психозы, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона, шизофрения, расстройство дефицита внимания/гиперактивности и синдром отмены лекарственных средств при злоупотреблении ими.

17. Применение соединения по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения боли.

18. Применение соединения по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства для лечения нейродегенеративного расстройства.

19. Применение соединения по любому из пп.1-11 для получения лекарственного средства, обладающего антагонистической активностью в отношении 5-НТ₆рецептора.