



УКРАЇНА

(19) UA (11) 94053 (13) C2  
(51) МПК

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІОПИС  
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЗАМІЩЕНІ ПОХІДНІ 3-СУЛЬФОНІЛІНДАЗОЛУ ЯК ЛІГАНДИ 5-ГІДРОКСИТРИПТАМІНУ-6

1

2

(21) а200801842

(22) 08.08.2006

(24) 11.04.2011

(86) PCT/US2006/030965, 08.08.2006

(31) 60/708,315

(32) 15.08.2005

(33) US

(46) 11.04.2011, Бюл.№ 7, 2011 р.

(72) ЕЛОКДАХ ХАССАН МАХМУД, US, ГРІНФІЛД  
ЕЛІКЗАНДЕР АЛЕКСЕЙ, US, ЛІУ КЕВІН, CN/US,  
МАКДЕВІТТ РОБЕРТ ЕММЕТТ, US, МАКФАРЛЕЙН  
ДЖЕРАЛДІН РУТ, US, ГРОСАНУ КРІСТІНА, US,  
ЛО ДЖЕННІФЕР РЕБЕККА, US, ЛІ ЯНФАНГ,  
CN/US, РОБІШО АЛЬБЕРТ ДЖИН, US, БЕРНОТАС  
РОНАЛЬД ЧАРЛЬЗ, US

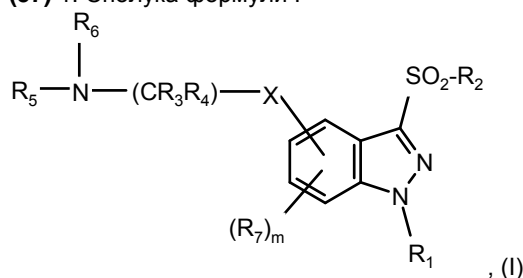
(73) УАЙЕТ, US

(56) WO2004009548 A 29.01.2004

WO2004074243 A2 02.09.2004

WO03101962 A 11.12.2003

(57) 1. Сполука формули I



де

X є O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>Z, CO, CONR або  
NRCO;

Y є O, S або NR;

Z є CO;

n є 0 або цілим числом 1, 2, 3, 4, 5 або 6, якщо X є  
CH<sub>2</sub>;n є цілим числом 1, 2, 3, 4, 5 або 6, якщо X є CH<sub>2</sub>Z,  
CO або NRCO;n є цілим числом 2, 3, 4, 5 або 6, якщо X є O, S,  
NR, CH<sub>2</sub>Y або CONR;R є H або необов'язково заміщеною алкільною  
групою;R<sub>1</sub> є H або алкільною, циклоалкільною, арильною  
або гетероарильною групою, кожна з яких необо-  
в'язково є заміщеною;R<sub>2</sub> є необов'язково заміщеною алкільною, цикло-  
алкільною, арильною або гетероарильною групою  
або необов'язково заміщеною 8-13-членною біцик-  
лічною або трициклічною кільцевою системою, яка  
має атом N у голові містка і необов'язково містить  
1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, вибрані з-поміж  
N, O або S;R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> кожен незалежно є H або необов'язково  
заміщеною алкільною групою;R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> кожен незалежно є H або алкільною, ал-  
кенільною, алкінільною, циклоалкільною, циклогет-  
тероалкільною, арильною або гетероарильною  
групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною,  
або R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> можуть бути взяті разом з атомом, до  
якого вони приєднуються, для утворення необов'яз-  
ково заміщеного 3-7-членного кільця, яке необо-  
в'язково містить додатковий гетероатом, вибраний  
з-поміж O, N або S;R<sub>7</sub> є галогеном, CN, OR<sub>8</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> або  
алкільною, алкенільною, алкінільною, циклоалкі-  
льною, циклогетероалкільною, арильною або ге-  
тероарильною групою, кожна з яких є необов'язко-  
во заміщеною;

m є цілим числом 0, 1, 2 або 3;

R<sub>8</sub> є H, COR<sub>12</sub> або алкільною, алкенільною, алкіні-  
льною, арильною або гетероарильною групою,  
кожна з яких необов'язково є заміщеною;R<sub>9</sub> є H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільною, арильною або гетеро-  
арильною групою, кожна з яких необов'язково є  
заміщеною;R<sub>10</sub> та R<sub>11</sub> кожен незалежно є H або необов'язково  
заміщеною алкільною групою; iR<sub>12</sub> є необов'язково заміщеною C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільною,  
циклоалкільною, циклогетероалкільною, арильною  
або гетероарильною групою; абоїї стереоізомер або фармацевтично прийнятна  
сіль.2. Сполука за п. 1, яка відрізняється тим, що X є  
O, NR або CH<sub>2</sub>.3. Сполука за п. 2, яка відрізняється тим, що X є  
O.

(13) C2

(11) 94053

(19) UA

4. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 3, яка **відрізняється** тим, що  $n \in 2$  або 3.

5. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 4, яка **відрізняється** тим, що  $R_2$  є необов'язково заміщеною арильною або гетероарильною групою або необов'язково заміщеною 8-13-членною біциклічною або трициклічною кільцевою системою, яка має атом N у голові містка і необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, вибрані з-поміж N, O або S.

6. Сполука за п. 5, яка **відрізняється** тим, що  $R_2$  є необов'язково заміщеною фенільною, нафтильною або імідазотіазолільною групою.

7. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 6, яка **відрізняється** тим, що  $R_5$  та  $R_6$  кожен незалежно є H або  $C_1$ - $C_4$ алкілом.

8. Сполука за будь-яким з пп. з 1 по 7, яка **відрізняється** тим, що R є нафтилом, і  $n \in 3$ .

9. Сполука за п. 1, вибрана з групи, до якої, головним чином, належать:

N,N-диметил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}пропан-1-амін;

N-метил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}етил}амін};

N,N-диметил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}етил}амін};

{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}амін};

N,N-диметил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}амін};

N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}циклопропанамін};

N,N-диметил-N-{3-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}пропіл}амін};

N-{3-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}пропіл}циклопропанамін};

{3-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}пропіл}амін};

{4-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}бутил}амін};

N-метил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}амін};

N-{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}етан-1,2-діамін;

N,N-диметил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

3-(фенілсульфоніл)-5-(2-піперидин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

3-(1-нафтилсульфоніл)-5-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

N,N-диметил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

N-(2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етил)циклопентанамін;

5-(2-морфолін-4-ілетоксі)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол;

N-етил-N-метил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

N-(2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етил)бутан-1-амін;

N<sup>1</sup>-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}-бета-аланінамід};

N-етил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

N-(2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етил)пропан-2-амін;

N-(2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етил)пропан-2-амін;

N-етил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

N-метил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

3-(1-нафтилсульфоніл)-5-(2-піперидин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

3-(2-аміноетил)-1-{{2,5-диметоксифеніл}сульфоніл}-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он;

N,N-діетил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

N-(2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етил)циклопропанамін;

1-(3-хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

1-(3-хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

(2S)-3-метил-N<sup>1</sup>-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}бутано-1,2-діамін};

(2-{{1-(3-хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етил)амін;

N-(2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етил)циклопентанамін;

3-(фенілсульфоніл)-5-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

N-метил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}оксі}етанамін;

N-метил-2-{{1-метил-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етанамін;

1-метил-3-(фенілсульфоніл)-7-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

(2-{{1-(3-хлоробензил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етил)метиламін;

(2-{{1-(3-хлоробензил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етил)етиламін;

1-(3-хлоробензил)-3-(фенілсульфоніл)-7-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

1-(3-хлоробензил)-5-метокси-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

N-метил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етанамін;

(2-{{1-(3-хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етил)етиламін;

(2-{{1-(3-хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етил)метиламін;

N-етил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етанамін;

N,N-діетил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етанамін;

N-(2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етил)бутан-1-амін;

3-(фенілсульфоніл)-7-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

3-(фенілсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетоксі)-1H-індазол;

N,N-діетил-2-{{1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}оксі}етанамін;

1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;



N-ізопропіл-3-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропан-1-амін;  
 N-етил-N-метил-4-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутан-1-амін;  
 2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]оксі]етил)амін;  
 3-(1-нафтилсульфоніл)-5-(3-піролідин-1-ілпропіл)-1H-індазол;  
 N-ізопропіл-4-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутан-1-амін;  
 3-(1-нафтилсульфоніл)-5-(4-піролідин-1-ілбутил)-1H-індазол;  
 N-етил-4-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутан-1-амін;  
 5-[(3-метилпіперазин-1-іл)метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол;  
 5-[(3,5-диметилпіперазин-1-іл)метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол;  
 N-етил-3-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропан-1-амін;  
 4-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутил)амін;  
 5-[1-(4-метилпіперазин-1-іл)етил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол;  
 N,N,N'-триметил-N'-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метил]етан-1,2-діамін;  
 N,N-диметил-2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метоксі]етанамін;  
 5-[(3R)-3-метилпіперазин-1-іл]метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол;  
 5-[(3S)-3-метилпіперазин-1-іл]метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол;  
 (3S)-N-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метил]піролідин-3-амін;  
 (3R)-1-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метил]піролідин-3-амін;  
 N-[2-(диметиламіно)етил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-карбоксамід;  
 2-[[5-фторо-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]оксі]етанамін;  
 N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-6-іл]-бета-аланінамід;  
 N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-3-піперидин-1-ілпропанамід;  
 N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-диметил-N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-бета-аланінамід;  
 2-[[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]оксі]етанамін;  
 N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-бета-аланінамід;  
 N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етан-1,2-діамін;  
 N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-6-іл]-3-піперидин-1-ілпропанамід;  
 N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-6-іл]етан-1,2-діамін;  
 N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-діетил-N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-бета-аланінамід;

N,N-диметил-2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-4-іл]оксі]етанамін;  
 3-(1-нафтилсульфоніл)-4-(2-піперидин-1-ілетоксі)-1H-індазол;  
 3-(1-нафтилсульфоніл)-4-(2-піролідин-1-ілетоксі)-1H-індазол;  
 2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-4-іл]оксі]етанамін;  
 N-метил-2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-6-іл]оксі]етанамін;  
 2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-6-іл]оксі]етанамін;  
 її стереоізомери та її фармацевтично прийнятні солі.

10. Спосіб лікування від порушення центральної нервової системи, яке є пов'язаним з 5-HT<sub>6</sub>-рецептором або зазнає його впливу, у пацієнта, який цього потребує, включаючи введення вищезгаданому пацієнтові терапевтично ефективної кількості сполуки формули I за будь-яким з пп. з 1 по 9.

11. Спосіб за п. 10, який **відрізняється** тим, що вищезгадане порушення є порушенням когнітивної функції, порушенням розвитку або нейродегенеративним порушенням.

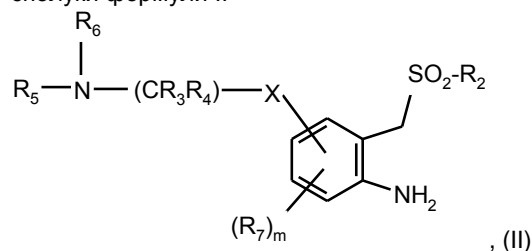
12. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що вищезгадане порушення є порушенням когнітивної функції.

13. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що вищезгадане порушення є вибраним з групи, яка складається з порушення здатності до навчання; дефіциту уваги; синдрому Дауна, синдрому ламкої хромосоми X або аутизму.

14. Спосіб за п. 11, який **відрізняється** тим, що вищезгадане порушення є інсультом або черепно-мозковою травмою.

15. Фармацевтична композиція, яка містить фармацевтично прийнятний носій та ефективну кількість сполуки формули I за будь-яким з пп. з 1 по 9.

16. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-яким з пп. з 1 по 9, в якому здійснюють: реакцію сполуки формули II



де X, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, m та n є такими, як описано вище для формули I;

з NaNO<sub>2</sub> у присутності кислоти з одержанням сполуки формули I, де R<sub>1</sub> є H; і, необов'язково, реакцію вищезгаданої сполуки з R<sub>1</sub>-Hal, де Hal є Cl, Br або I, і R<sub>1</sub> є алкільною, циклоалкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною.

Рецептори серотоніну (5-гідрокситрипраніну) (5-HT) відіграють ключову роль у багатьох фізіологічних та поведінкових функціях у людей та тварин. Ці функції опосередковуються через різні 5-HT-рецептори, розподілені по всьому організму. Нині є відомими приблизно п'ятнадцять різних підтипів людських 5-HT-рецепторів, які було клоновано, багато з яких мають добре визначену роль у людському організмі. Одним з останніх розпізнаних підтипів 5-HT-рецепторів є 5-HT<sub>6</sub>-рецептор, вперше клонований з тканини щура у 1993 р. (Monsma, F. J.; Shen, Y.; Ward, R. P.; Hamblin, M. W. *Molecular Pharmacology* 1993, 43, 320-327), а згодом з людської тканини (Kohen, R.; Metcalf, M. A.; Khan, N.; Druck, T.; Huebner, K.; Sibley, D. R. *Journal of Neurochemistry* 1996, 66, 47-56). Цей рецептор є з'єднаним з G-білком рецептором (GPCR), безпосередньо з'єднаним з аденілатциклазою (Ruat, M.; Traiffort, E.; Arrang, J.-M.; Tardivel-Lacombe, L.; Diaz, L.; Leurs, R.; Schwartz, J.-C. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1993, 193, 268-276). Цей рецептор міститься майже виключно у ділянках центральної нервової системи (CNS) як у щура, так і у людини. *In situ* дослідження гібридизації 5-HT<sub>6</sub>-рецептора у головному мозку щура за застосуванням мРНК вказують на основну локалізацію в ділянках виступу 5-HT, включаючи стріатум, прилеглому ядрі, нюховому туберкулі та гіпокампальному утворенні (Ward, R. P.; Hamblin, M. W.; Lachowicz, J. E.; Hoffman, B. J.; Sibley, D. R.; Dorsa, D. M. *Neuroscience* 1995, 64, 1105-1111).

Існує багато можливостей терапевтичного застосування для 5-HT<sub>6</sub> лігандів у людини на основі прямого впливу та наявних показань наукових досліджень. Ці дослідження забезпечували інформацію, включаючи інформацію про локалізацію рецептора, афінність лігандів з відомою *in vivo* активністю, та результати, отримані в результаті проведених на даний час досліджень на різних тваринах (Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders* 2004, 3(1), 59-79).

Одним з прикладів терапевтичного застосування модуляторів функції 5-HT<sub>6</sub>-рецептора є застосування для поліпшення когнітивної функції та пам'яті при хворобах людини, таких, як хвороба Альцгеймера. Високий рівень рецептора, виявлений у важливих структурах переднього мозку, включаючи хвостате ядро/шкаралупу, гіпокамп, прилегле ядро та кору, свідчить про роль рецептора для пам'яті та когнітивної функції, оскільки відомо, що ці ділянки відіграють життєво важливу роль для пам'яті (Gerard, C.; Martres, M.-P.; Lefevre, K.; Miquel, M.C.; Verge, D.; Lanfumey, R.; Doucet, E.; Hamon, M.; El Mestikawy, S. *Brain Research*, 1997, 746, 207-219). Здатність відомих лігандів 5-HT<sub>6</sub>-рецептора до підвищення холінергічної передачі також підтверджує доцільність їх застосування для підвищення когнітивної функції (Bentley, J. C.; Boursson, A.; Boess, F. G.; Kone, F. C.; Marsden, C. A.; Petit, N.; Sleight, A. J. *British Journal of Pharmacology*, 1999, 126(7), 1537-1542). Дослідження продемонстрували, що відомий селективний антагоніст 5-HT<sub>6</sub> суттєво підвищує рівень

глутамату та аспартату у лобовій корі без підвищення рівня норадреналіну, допаміну або 5-HT. Це вибіркоче підвищення нейрохімічних чинників, які є пов'язаними з пам'яттю та когнітивною функцією, свідчить про роль лігандів 5-HT<sub>6</sub>, яку вони відіграють для когнітивної функції (Dawson, L. A.; Nguyen, H. Q.; Li, P. *British Journal of Pharmacology*, 2000, 130(1), 23-26). Проведені на тваринах дослідження пам'яті та навчання з відомим селективним антагоністом 5-HT<sub>6</sub> виявили позитивний вплив (Rogers, D. C.; Hatcher, P. D.; Hagan, J. J. *Society of Neuroscience, Abstracts* 2000, 26, 680). Останні дослідження підтвердили ці дані на кількох додаткових тваринних моделях у дослідженні когнітивної функції та пам'яті, включаючи модель розпізнавання нового об'єкта (King, M. V.; Sleight, A. J.; Wooley, M. L.; Topham, I. A.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. *Neuropharmacology* 2004, 47(2), 195-204 та Wooley, M. L.; Marsden, C. A.; Sleight, A. J.; Fone, K. C. F. *Psychopharmacology*, 2003, 170(4), 358-367) та модель водного лабіринту (Rogers, D. C.; Hagan, J. J. *Psychopharmacology*, 2001, 158(2), 114-119 та Foley, A. G.; Murphy, K. J.; Hirst, W. D.; Gallagher, H. C.; Hagan, J. J.; Upton, N.; Walsh, F. S.; Regan, C. M. *Neuropsychopharmacology* 2004, 29(1), 93-100).

Подібне терапевтичне застосування лігандів 5-HT<sub>6</sub> є пов'язаним з лікуванням від дефіциту уваги (ADD, також відомого як пов'язаний з гіперактивністю дефіцит уваги або ADHD) у дітей та дорослих. Оскільки антагоністи 5-HT<sub>6</sub> підвищують активність нігостріатарного шляху допаміну, і оскільки ADHD є пов'язаним з відхиленнями у хвостатому ядрі (Ernst, M.; Zametkin, A. J.; Matochik, J. H.; Jons, P. A.; Cohen, R. M. *Journal of Neuroscience* 1998, 18(15), 5901-5907), антагоністи 5-HT<sub>6</sub> зменшують дефіцит уваги.

Ранні дослідження з вивченням афінності різних лігандів ЦНС з відомим терапевтичним застосуванням або значною структурною подібністю до відомих медикаментів передбачають застосування лігандів 5-HT<sub>6</sub> у лікуванні від шизофренії та депресії. Наприклад, клозапін (ефективний клінічний антипсихотичний засіб) має високу афінність до підтипу 5-HT<sub>6</sub>-рецептора. Крім того, кілька клінічних антидепресантів також мають високу афінність до рецептора і діють як антагоністи в цьому місці (Branchek, T. A.; Blackburn, T. P. *Annual Reviews in Pharmacology and Toxicology* 2000, 40, 319-334).

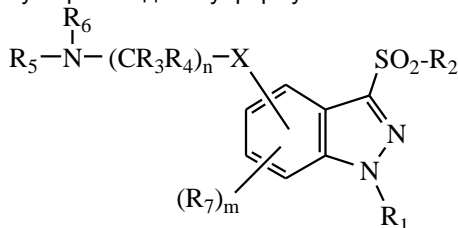
Крім того, кілька *in vivo* досліджень на щурах свідчать, що модулятори 5-HT<sub>6</sub> є корисними для лікування від порушень рухів, включаючи епілепсію (Stean, T.; Routledge, C.; Upton, N. *British Journal of Pharmacology* 1999, 127 Proc. Supplement 131P та Routledge, C.; Bromidge, S. M.; Moss, S. F.; Price, G. W.; Hirst, W.; Newman, H.; Riley, G.; Gager, T.; Stean, T.; Upton, N.; Clarke, S. E.; Brown, A. M. *British Journal of Pharmacology* 2000, 130(7), 1606-1612).

Таким чином, мета даного винаходу полягає у забезпеченні сполук, які можуть застосовуватись як терапевтичні засоби для лікування від різних порушень центральної нервової системи, які є пов'язаними з 5-HT<sub>6</sub>-рецептором або зазнають його впливу.

Інша мета даного винаходу полягає у забезпеченні терапевтичних способів та фармацевтичних композицій, які можуть застосовуватись для лікування від порушень центральної нервової системи, які є пов'язаними з 5-HT6-рецептором або зазнають його впливу.

Особливістю цього винаходу є те, що запропоновані сполуки також можуть застосовуватись для подальшого дослідження та пояснення 5-HT6-рецептора.

Даний винахід забезпечує сполуку 3-сульфоніліндазолу формули I



(I)

де  
X є O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>Z, CO, CONR або NRCO;

Y є O, S або NR;

Z є CO;

n є 0 або цілим числом 1, 2, 3, 4, 5 або 6, якщо x є CH<sub>2</sub>;

n є цілим числом 1, 2, 3, 4, 5 або 6, якщо x є CH<sub>2</sub>Z, CO або NRCO;

n є цілим числом 2, 3, 4, 5 або 6, якщо x є O, S, NR, CH<sub>2</sub>Y або CONR;

R є H або необов'язково заміщеною алкільною групою;

R<sub>1</sub> є H або алкільною, циклоалкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною;

R<sub>2</sub> є необов'язково заміщеною алкільною, циклоалкільною, арильною або гетероарильною групою або необов'язково заміщеною 8-13-членною біциклічною або трициклічною кільцевою системою, яка має атом N у голові містка і необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, вибрані з-поміж N, O або S;

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> кожен незалежно є H або необов'язково заміщеною алкільною групою;

R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> кожен незалежно є H або алкільною, алкенільною, алкінільною, циклоалкільною, циклогетероалкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною, або R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> можуть бути взяті разом з атомом, до якого вони приєднуються, для утворення необов'язково заміщеного 3-7-членного кільця, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з-поміж O, N або S;

R<sub>7</sub> є H, галогеном, CN, OR<sub>8</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> або алкільною, алкенільною, алкінільною, циклоалкільною, циклогетероалкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною;

m є цілим числом 1, 2 або 3;

R<sub>8</sub> є H, COR<sub>12</sub> або алкільною, алкенільною, алкінільною, арильною або гетероарильною групою,

кожна з яких необов'язково є заміщеною;

R<sub>9</sub> є H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною;

R<sub>10</sub> та R<sub>11</sub> кожен незалежно є H або необов'язково заміщеною алкільною групою; і

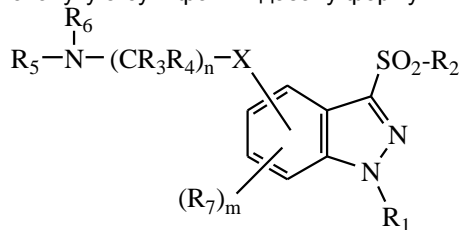
R<sub>12</sub> є необов'язково заміщеною C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільною, циклоалкільною, циклогетероалкільною, арильною або гетероарильною групою; або

її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

Даний винахід також забезпечує способи та композиції, які можуть застосовуватись для терапевтичного лікування порушень центральної нервової системи, які є пов'язаними з 5-HT6-рецептором або зазнають його впливу.

Рецептор 5-гідрокситрипраміну-6 (5-HT6) було розпізнано шляхом молекулярного клонування. Його здатність до зв'язування з багатьма терапевтичними сполуками, які застосовують у психіатрії, у поєднанні з цікавим розподілом у головному мозку, стимулює значну зацікавленість у нових сполуках, здатних взаємодіяти з вищезгаданим рецептором і справляти вплив на нього. Докладаються значні зусилля для розуміння ролі 5-HT6-рецептора у психіатрії, когнітивній дисфункції, моторній функції та регуляції моторики, пам'яті, настрою і т.ін. Для цього старанно відшукували сполуки, які демонструють афінність зв'язування з 5-HT6-рецептором, як для сприяння дослідженню 5-HT6-рецептора, так і як потенційні терапевтичні засоби у лікуванні порушень центральної нервової системи. Див., наприклад, C. Reavill and D. C. Rogers, Current Opinion in Investigational Drugs, 2001, 2(1):104-109, Pharma Press Ltd and Woolley, M. L.; Marsden, C. A.; Fone, K. C. F. Current Drug Targets: CNS & Neurological Disorders 2004, 3(1), 59-79.

Несподівано було виявлено, що сполуки 3-сульфоніліндазолу формули I демонструють афінність 5-HT6-рецептора разом зі значною селективністю підтипу рецептора. Вигідним є те, що вищезгадані сполуки формули I є ефективними терапевтичними засобами для лікування від порушень центральної нервової системи (ЦНС), які є пов'язаними з 5-HT6-рецептором або зазнають його впливу. Відповідно, даний винахід забезпечує сполуку 3-сульфоніліндазолу формули I



(I)

де  
X є O, S, NR, CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Y, CH<sub>2</sub>Z, CO, CONR або NRCO;

Y є O, S або NR;

Z є CO;

n є 0 або цілим числом 1, 2, 3, 4, 5 або 6, як-

що $\times$ є CH<sub>2</sub>;

n є цілим числом 1, 2, 3, 4, 5 або 6, якщо $\times$ є CH<sub>2</sub>Z, CO або NRCO;

n є цілим числом 2, 3, 4, 5 або 6, якщо $\times$ є O, S, NR, CH<sub>2</sub>Y або CONR;

R є H або необов'язково заміщеною алкільною групою;

R<sub>1</sub> є H або алкільною, циклоалкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною;

R<sub>2</sub> є необов'язково заміщеною алкільною, циклоалкільною, арильною або гетероарильною групою або необов'язково заміщеною 8-13-членною біциклічною або трициклічною кільцевою системою, яка має атом N у голові містка і необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатом, вибрані з-поміж N, O або S;

R<sub>3</sub> та R<sub>4</sub> кожен незалежно є H або необов'язково заміщеною алкільною групою;

R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> кожен незалежно є H або алкільною, алкенільною, алкінільною, циклоалкільною, циклогетероалкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною, або R<sub>5</sub> та R<sub>6</sub> можуть бути взяті разом з атомом, до якого вони приєднуються, для утворення необов'язково заміщеного 3-7-членного кільця, яке необов'язково містить додатковий гетероатом, вибраний з-поміж O, N або S;

R<sub>7</sub> є H, галогеном, CN, OR<sub>8</sub>, CO<sub>2</sub>R<sub>9</sub>, CONR<sub>10</sub>R<sub>11</sub> або алкільною, алкенільною, алкінільною, циклоалкільною, циклогетероалкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких є необов'язково заміщеною;

m є цілим числом 1, 2 або 3;

R<sub>8</sub> є H, COR<sub>12</sub> або алкільною, алкенільною, алкінільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною;

R<sub>9</sub> є H або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільною, арильною або гетероарильною групою, кожна з яких необов'язково є заміщеною;

R<sub>10</sub> та R<sub>11</sub> кожен незалежно є H або необов'язково заміщеною алкільною групою; і

R<sub>12</sub> є необов'язково заміщеною C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>алкільною, циклоалкільною, циклогетероалкільною, арильною або гетероарильною групою; або

її стереоізомер або фармацевтично прийнятну сіль.

Слід розуміти, що формула винаходу охоплює всі можливі стереоізомери та проліки. Крім того, якщо не зазначено іншого, кожна алкільна, алкенільна, алкінільна, циклоалкільна, циклогетероалкільна, арильна або гетероарильна група передбачається як необов'язково заміщена.

Необов'язково заміщений компонент може бути заміщений одним або кількома замісниками. Групи замісників, які необов'язково є присутніми, можуть бути однією або кількома з тих, які зазвичай застосовують для розробки фармацевтичних сполук або модифікації таких сполук для впливу на їхню структуру/активність, тривалість, абсорбцію, стійкість або іншу вигідну властивість. Конкретними прикладами таких замісників є атоми галогенів, нітро, ціано, тіоціанато, ціанато, гідроксильні, алкільні, галоалкільні, алкокси, галоалкокси, аміно, алкіламіно, діалкіламіно, формільні, алкоксикар-

бонільні, карбоксильні, алканоїльні, алкілтіо, алкілсульфінільні, алкілсульфонільні, карбамоїльні, алкіламідо, фенільні, фенокси, бензильні, бензиллокси, гетероциклільні або циклоалкільні групи, в оптимальному варіанті - атоми галогенів або нижчі алкільні або алкокси групи. Якщо не зазначено іншого, зазвичай можуть бути присутні 0-4 замісники. Якщо будь-який з вищезазначених замісників являє собою або містить алкільну замісну групу, вона може бути лінійною або розгалуженою і може містити до 12 атомів вуглецю, в оптимальному варіанті до 6 атомів вуглецю, у ще кращому варіанті - до 4 атомів вуглецю.

У даному описі термін "алкіл" включає як (C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>) лінійний, так і (C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>) розгалужений (якщо не визначено іншого) моновалентний насичений вуглеводневий компонент. Прикладами насичених вуглеводневих алкільних компонентів, крім інших, є хімічні групи, такі, як метил, етил, n-пропіл, ізопропіл, n-бутил, трет-бутил, ізобутил, втор-бутил; вищі гомологи, такі, як n-пентил, n-гексил і т.ін. Визначення "алкіл" включає алкільні групи, які є необов'язково заміщеними. Придатними алкільними заміщеннями, крім інших, є CN, OH, NR<sub>10</sub>R<sub>11</sub>, галоген, феніл, карбамоїл, карбоніл, алкокси або арилокси.

Вжитий авторами термін "галоалкіл" означає C<sub>n</sub>H<sub>2n+1</sub> групу, яка має від одного до 2n+1 атомів галогенів, які можуть бути однаковими або різними. Прикладами галоалкільних груп є CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl, C<sub>2</sub>H<sub>3</sub>BrCl, C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>F<sub>2</sub> або інші подібні групи.

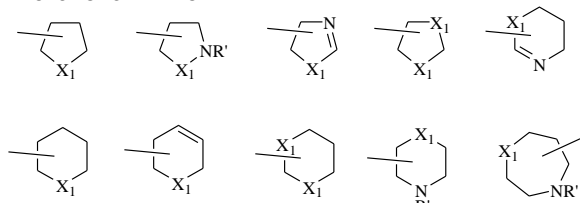
Термін "галоген" у даному описі означає фтор, хлор, бром та йод.

Термін "алкеніл" у даному описі стосується (C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>) лінійного або (C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>) розгалуженого моновалентного вуглеводневого компонента, який містить принаймні один подвійний зв'язок. Такі вуглеводневі алкенільні компоненти можуть бути моно- або поліненасиченими і можуть існувати в E або Z конфігураціях. Передбачається, що сполуки згідно з цим винаходом включають усі можливі E та Z конфігурації. Прикладами моно- або поліненасичених вуглеводневих алкенільних компонентів, крім інших, є хімічні групи, такі, як вініл, 2-пропеніл, ізопропеніл, кротил, 2-ізопентеніл, бутадієніл, 2-(бутадієніл), 2,4-пентадієніл, 3-(1,4-пентадієніл) та їх вищі гомологи, ізомери і т.ін.

Термін "циклоалкіл" у даному описі стосується моноциклічного, біциклічного, трициклічного, злитого, місткового або спіро-моновалентного насиченого вуглеводневого компонента з 3-10 атомів вуглецю, якщо не зазначено іншого, причому атоми вуглецю розташовуються всередині або ззовні кільцевої системи. Будь-яка прийнятна позиція в кільці циклоалкільного компонента може бути ковалентно зв'язана з визначеною хімічною структурою. Прикладами циклоалкільних компонентів, крім інших, є хімічні групи, такі, як циклопропіл, циклопропілметил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогексилметил, циклогексилетил, циклогептил, норборніл, адамантил, спіро[4.5]деканіл, та їх гомологи, ізомери і т.ін.

Вжитий авторами термін "циклогетероалкіл" означає C<sub>5</sub>-C<sub>7</sub>циклоалкільну кільцеву систему, яка містить 1, 2 або 3 гетероатом, які можуть бути

однаковими або різними, вибрані з-поміж N, O або S, і необов'язково містить один подвійний зв'язок. Прикладами циклогетероалкільних кільцевих систем, які охоплюються зазначеним авторами терміном, є нижчезазначені кільця, в яких  $X_1 \in NR'$ , O або S, і R є H або необов'язковим замісником, як визначено нижче.

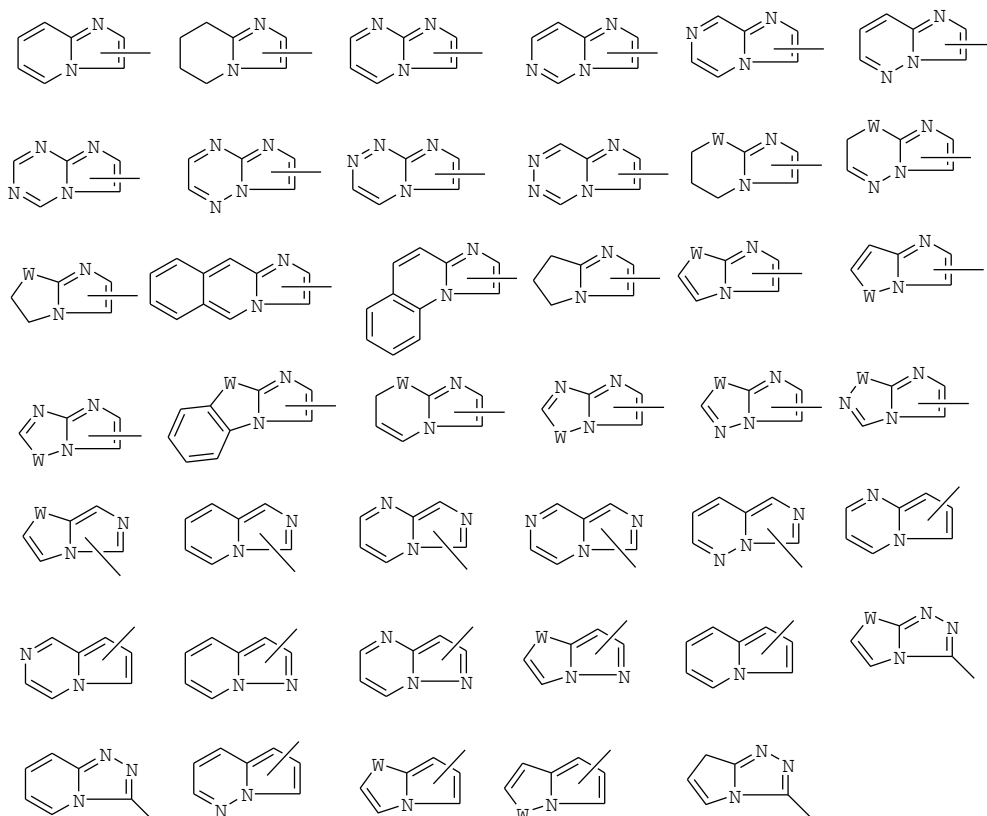


Термін "арил" у даному описі стосується ароматичного карбоциклічного компонента, що має до 20 атомів вуглецю, який може бути одним кільцем (моноциклічним) або кількома кільцями (біциклічним, до трьох кілець), злитими або ковалентно зв'язаними. Будь-яка прийнятна позиція в кільці арильного компонента може бути ковалентно зв'язаною з визначеною хімічною структурою. Прикладами арильних компонентів, крім інших, є хімічні групи, такі, як феніл, 1-нафтил, 2-нафтил, біфеніл, антріл, фенантріл, флуореніл, інданіл, біфеніленіл, аценафтеніл, аценафтиленіл і т.ін.

Вжитий авторами термін "гетероарил" означає ароматичну гетероциклічну кільцеву систему, яка

може бути одним кільцем (моноциклічною) або кількома кільцями (біциклічною, до трьох кілець), злитими або ковалентно зв'язаними. В оптимальному варіанті гетероарил є 5-6-членним кільцем. Кільця можуть містити від одного до чотирьох гетероатомів, вибраних з-поміж азоту, кисню та сірки, причому атом(и) азоту або сірки необов'язково є окисненими, або атом(и) азоту є необов'язково кватернізованими. Будь-яка прийнятна позиція в кільці гетероарильного компонента може бути ковалентно зв'язана з визначеною хімічною структурою. Прикладами гетероарильних компонентів, крім інших, є гетероцикли, такі, як фуран, тіофен, пірол, піразол, імідазол, оксазол, ізоксазол, тіазол, ізотіазол, оксадіазол, триазол, піридин, піримідин, піразин, піридазин, бензімідазол, бензоксазол, бензізоксазол, бензотіазол, бензофуран, бензотіофен, тіантрен, дибензофуран, дибензотіофен, індол, індазол, хінолін, ізохінолін, хіназолін, хіноксалін, пурин і т.ін.

Прикладами 8-13-членних біциклічних або трициклічних кільцевих систем, які мають атом N у голові містка і необов'язково містять 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, вибрані з-поміж N, O або S, які охоплюються зазначеним авторами терміном, є нижчезазначені кільцеві системи, в яких W є  $NR'$ , O або S; і R' є H або необов'язковим замісником, як описано нижче:



Сполуки згідно з цим винаходом обмежуються тими, які є реально можливими з хімічної точки зору і стійкими. Таким чином, комбінація замісників або змінних у вищеописаних сполуках допускається лише у разі, якщо така комбінація в результаті

забезпечує стійку або реально можливу з хімічної точки зору сполуку.

Якщо не зазначено іншого, описані авторами структури також включають усі стереохімічні форми структури; тобто, R та S конфігурації для кож-



ного асиметричного центра. Таким чином, окремі стереохімічні ізомери, а також енантіомерні та діастереомерні суміші представлених сполук охоплюються обсягом винаходу. Якщо не зазначено іншого, описані авторами структури також включають сполуки, які відрізняються лише за наявністю одного або кількох ізотопно збагачених атомів. Наприклад, сполуки, які мають представлену структуру, за винятком заміни водню на дейтерій або тритій або заміни вуглецю на  $^{13}\text{C}$ - або  $^{14}\text{C}$ -збагачений вуглець, охоплюються обсягом даного винаходу.

Сполуки згідно з даним винаходом можуть бути перетворені на солі, зокрема, фармацевтично прийнятні солі, з застосуванням визнаних процедур. Прийнятними солями з основами є, наприклад, солі металів, такі, як солі лужних металів або лужноземельних металів, наприклад, солі натрію, калію або магнію, або солі з аміаком або органічним аміном, таким, як морфолін, тіоморфолін, піперидин, піролідін, моно-, ди- або три- нижчий алкіламін, наприклад етил-трет-бутил-, діетил-, діізопропіл-, триетил-, трибутил- або диметилпропіламін, або моно-, ди-, або тригідрокси нижчим алкіламіном, наприклад, моно-, ди- або триетаноламіном. Крім того, можуть утворюватися внутрішні солі. Також включаються солі, які є не придатними для фармацевтичного застосування, але можуть застосовуватися, наприклад, для виділення або очищення вільних сполук або їхні фармацевтично прийнятні солей. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" у даному описі стосується солей, які походять від органічних або неорганічних кислот, таких, як, наприклад, оцтова, пропіонова, молочна, лимонна, винна, бурштинова, фумарова, малеїнова, малінова, мигдалева, яблучна, фталева, хлористоводнева, бромистоводнева, фосфорна, азотна, сірчана, метансульфонова, нафталінсульфонова, бензолсульфонова, толуолсульфонова, камфорсульфонова, та подібні відомі прийнятні кислоти, якщо сполука згідно з цим винаходом містить основний компонент. Також можуть утворюватися солі з органічних та неорганічних основ, в оптимальному варіанті - солі лужних металів, наприклад, натрію, літію або калію, коли сполука згідно з цим винаходом містить карбоксилатний або фенольний компонент або інший подібний компонент, здатний утворювати основні адиційні солі.

Сполуки згідно з винаходом включають естери, карбамати або інші традиційні форми проліків, які в цілому є функціональними похідними сполук згідно з винаходом і легко перетворюються на активний компонент згідно з винаходом *in vivo*. Відповідно, спосіб згідно з винаходом охоплює лікування різних описаних вище станів з застосуванням сполуки формули I або сполуки, яка конкретно не описується, але після введення перетворюється на сполуку формули I *in vivo*. Також включаються метаболіти сполук згідно з даним винаходом, визначені як активні різновиди, які виробляються після введення цих сполук у біологічну систему.

Оптимальними сполуками згідно з винаходом є сполуки формули I, в яких  $n \in \text{O, NR або CH}_2$ .

Іншою групою оптимальних сполук є сполуки формули I, в яких  $n \in 2$  або 3.

Також перевагу віддають сполукам формули I, в яких  $R_2$  є необов'язково заміщеною арильною або гетероарильною групою або необов'язково заміщеною 8-13-членною біциклічною або трициклічною кільцевою системою, яка має атом N у голові містка і необов'язково містить 1, 2 або 3 додаткові гетероатоми, вибрані з-поміж N, O або S.

Ще кращими сполуками згідно з винаходом є сполуки формули I, в яких  $n \in \text{O}$ , і  $R_5$  та  $R_6$  кожен незалежно є H або  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкілом. Іншою групою ще кращих сполук є сполуки формули I, в яких  $n \in \text{O}$ , і  $n \in 3$ . Ще однією групою ще кращих сполук є сполуки формули I, у яких  $n \in \text{O}$ ;  $n \in 3$ , і  $R_2 \in \text{нафтилом}$ .

До оптимальних сполук згідно з винаходом належать:

N, N-Диметил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}пропан-1-амін;

N-Метил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}етил}амін};

N,N-Диметил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}етил}амін};

{2-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}амін};

N,N-Диметил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}амін};

N-{2-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}циклопропанамін};

N,N-Диметил-N-{3-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}пропіл}амін};

N-{3-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}пропіл}циклопропанамін};

{3-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}пропіл}амін};

{4-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}бутил}амін};

N-Метил-N-{2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл}етил}амін};

N-{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}етан-1,2-діамін;

N,N-Диметил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}етанамін;

3-(Фенілсульфоніл)-5-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;

3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;

N,N-Диметил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}етанамін;

N-(2-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}етил)циклопентанамін;

5-(2-Морфолін-4-ілетокси)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол;

N-Етил-N-метил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}етанамін;

N-(2-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}етил)бутан-1-амін;

N~1~-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}-бета-аланінамід};

N-Етил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}етанамін;

N-(2-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл}окси}етил)пропан-2-амін;

N-(2-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-

іл]окси}етил)пропан-2-амін;  
 N-Етил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етанамін;  
 N-Метил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етанамін;  
 1-Метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 3-(2-Аміноетил)-1-[(2,5-диметоксибеніл)сульфоніл]-1,3-дигідро-2H-імідазо[4,5-b]піридин-2-он;  
 N,N-Діетил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етанамін;  
 N-(2-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етил)циклопропанамін;  
 1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 (2S)-3-Метил-N-1-~[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутане-1,2-діамін;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)амін;  
 N-(2-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етил)циклопентанамін;  
 3-(Фенілсульфоніл)-5-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 N-Метил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етанамін;  
 N-Метил-2-{{1-метил-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 1-Метил-3-(фенілсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)метиламін;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)етиламін;  
 1-(3-Хлоробензил)-3-(фенілсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 1-(3-Хлоробензил)-5-метокси-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 N-Метил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)етиламін;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)метиламін;  
 N-Етил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 N,N-Діетил-2-{{3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 N-(2-{{3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)бутан-1-амін;  
 3-(Фенілсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 3-(Фенілсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 N,N-Діетил-2-{{1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 1-Метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 N-Етил-2-{{1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;

3-(1-Нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 N-Етил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 (2-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)амін;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-5-фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)-диметиламін;  
 (2-{{1-Бензил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етил)метиламін;  
 (2-{{1-Бензил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етил)диметиламін;  
 (2-{{1-Бензил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етил)етиламін;  
 N-Метил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 N,N-Диметил-2-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 5-Фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 5-Фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 N,N-Діетил-2-{{5-фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 (2-{{5-Фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)диметиламін;  
 N-Етил-2-{{5-фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етанамін;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етил)-диметиламін;  
 N-Метил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропан-1-амін;  
 N-Етил-N-метил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропан-1-амін;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(3-піперидин-1-ілпропокси)-1H-індазол;  
 N,N-Диметил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропан-1-амін;  
 N,N-Діетил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропан-1-амін;  
 N-(3-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}пропіл)бутан-1-амін;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(3-піролідін-1-ілпропокси)-1H-індазол;  
 (2-{{5-Метокси-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)метиламін;  
 (2-{{5-Метокси-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}етил)диметиламін;  
 5-Метокси-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піролідін-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 5-Метокси-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол;  
 (2-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]окси}етил)етиламін;  
 (3-{{1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}пропіл)-діетиламін;  
 1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(3-піролідін-1-ілпропокси)-1H-індазол;  
 N-Метил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}пропан-1-амін;  
 N,N-Діетил-3-{{3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси}пропан-1-амін;

N-Метил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]етанамін;  
 N,N-Диметил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]етанамін;  
 N-Етил-N-метил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]етан-амін;  
 N-Етил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]етанамін;  
 N,N-Діетил-2-[[1-метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]етанамін;  
 N-(2-[[1-Метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]етил)пропан-2-амін;  
 1-Метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-5-(2-піролідін-1-ілетокси)-1Н-індазол;  
 {3-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропіл}амін;  
 (2-[[1-Метил-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]окси]етил)амін;  
 N-Етил-3-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]пропан-1-амін;  
 N-Ізопропіл-3-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]пропан-1-амін;  
 N-(3-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]пропіл)циклопентанамін;  
 5-(3-Морфолін-4-ілпропокси)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол;  
 N-(3-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]пропіл)циклопропанамін;  
 (3-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]пропіл)амін;  
 N-Метил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]бутан-1-амін;  
 N,N-Диметил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]бутан-1-амін;  
 N-Етил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]бутан-1-амін;  
 N,N-Діетил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]бутан-1-амін;  
 N-Метил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]-N-пропілбутан-1-амін;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(4-піролідін-1-ілбутокси)-1Н-індазол;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(4-піперидин-1-ілбутокси)-1Н-індазол;  
 (4-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]бутил)амін;  
 (2-[[5-Фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]окси]етил)метиламін;  
 5-[[4-Метилпіперазин-1-іл]метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(піперазин-1-ілметил)-1Н-індазол;  
 N-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]метил]етан-1,2-діамін;  
 N-Метил-3-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропан-1-амін;  
 N,N-Диметил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутан-1-амін;  
 N,N-Диметил-3-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропан-1-амін;  
 N-Етил-N-метил-3-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропан-1-амін;  
 N-Ізопропіл-3-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропан-1-амін;  
 N-Етил-N-метил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-

індазол-5-іл]бутан-1-амін;  
 (2-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси]етил)амін;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(3-піролідін-1-ілпропіл)-1Н-індазол;  
 N-Ізопропіл-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутан-1-амін;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(4-піролідін-1-ілбутил)-1Н-індазол;  
 N-Етил-4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутан-1-амін;  
 5-[[3-Метилпіперазин-1-іл]метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол;  
 5-[[3,5-Диметилпіперазин-1-іл]метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол;  
 N-Етил-3-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропан-1-амін;  
 {4-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутил}амін;  
 5-[1-(4-Метилпіперазин-1-іл)етил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол;  
 N,N,N'-Триметил-N'-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]метил]етан-1,2-діамін;  
 N,N-Диметил-2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]метокси]етанамін;  
 5-[[3R)-3-Метилпіперазин-1-іл]метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол;  
 5-[[3S)-3-Метилпіперазин-1-іл]метил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол;  
 (3S)-N-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]метил]піролідін-3-амін;  
 (3R)-1-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]метил]піролідін-3-амін;  
 N-[2-(Диметиламіно)етил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-карбоксамід;  
 2-[[5-Фторо-3-(фенілсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]окси]етанамін;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-6-іл]-бета-аланінамід;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]-3-піперидин-1-ілпропанамід;  
 N~3~,N~3~-Диметил-N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]-бета-аланінамід;  
 2-[[3-(Фенілсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]окси]етанамін;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]-бета-аланінамід;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]етан-1,2-діамін;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-6-іл]-3-піперидин-1-ілпропанамід;  
 N-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-6-іл]етан-1,2-діамін;  
 N<sup>3</sup>,N<sup>3</sup>-діетил-N-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]-бета-аланінамід;  
 N,N-Диметил-2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-4-іл]окси]етанамін;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-4-(2-піперидин-1-ілетокси)-1Н-індазол;  
 3-(1-Нафтилсульфоніл)-4-(2-піролідін-1-ілетокси)-1Н-індазол;  
 2-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-4-іл]окси]етанамін;  
 N-Метил-2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-

індазол-6-іл}окси}етанамін;

2-{{3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-6-іл}окси}етанамін;

їх стереоізомери; або їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному варіанті втілення  $x \in O$ .

В одному варіанті втілення  $n \in 3$ .

В одному варіанті втілення  $R_2$  є необов'язково заміщеною фенільною, нафтильною або імідазотіазоліноною групою. У ще одному варіанті втілення  $R_2$  є нафтилом.

В одному варіанті втілення  $R_1$  є H або необов'язково заміщеним алкілом.

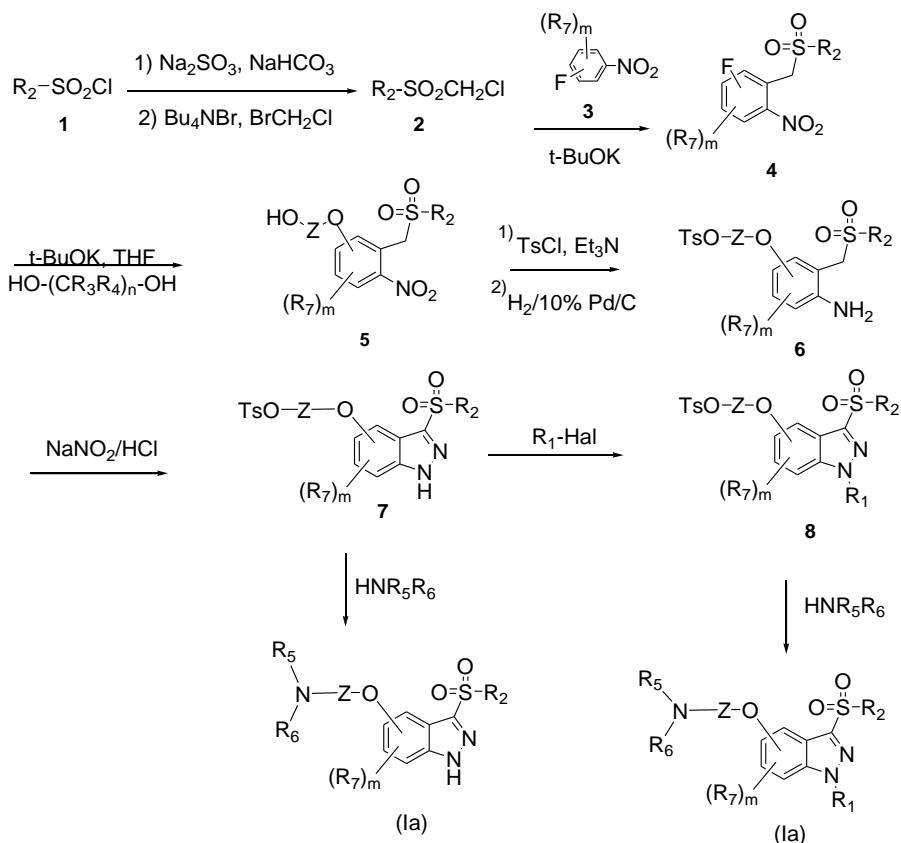
У ще одному варіанті втілення  $m \in 0$  або 1. У ще одному варіанті втілення  $m \in 0$ .

В одному варіанті втілення  $R_5$  та  $R_6$  кожен незалежно є H або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілом.

Сполуки згідно з винаходом можуть бути одержані з застосуванням традиційних синтетичних способів і, у разі потреби, стандартних способів виділення та відокремлення. На представлених нижче Схемах з I по VII Z представляє групу (CR<sub>3</sub>R<sub>4</sub>)<sub>n</sub>, в якій R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> та n є такими, як визначено вище для формули I.

Сполуки формули I, де  $x \in O$  (Ia), можуть бути

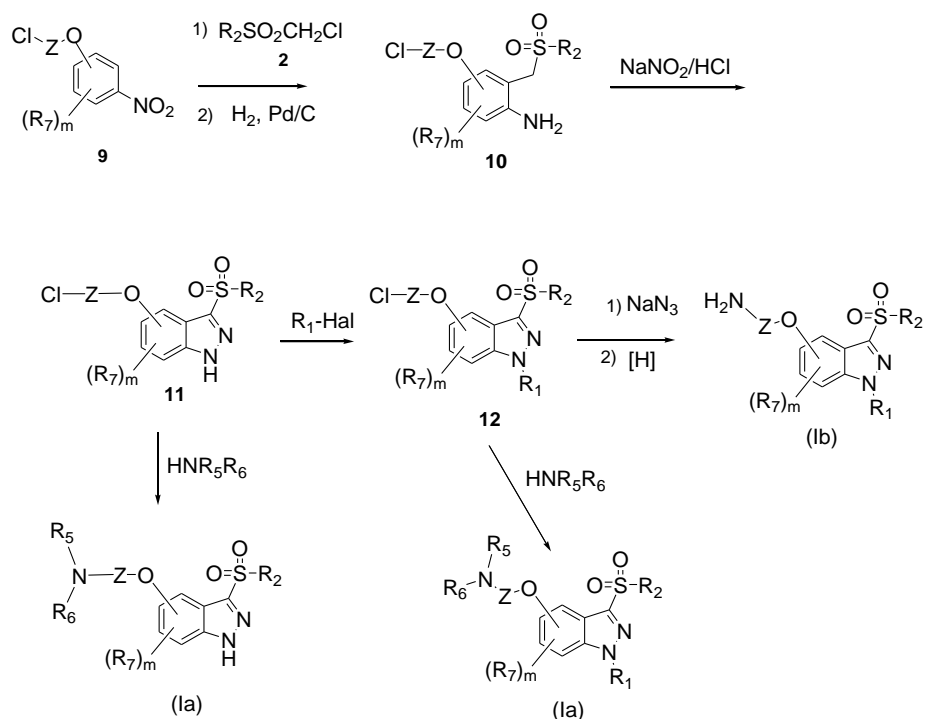
Схема I



Подібним чином сполуки формули I, де  $x \in O$ , і  $R_5$  та  $R_6 \in H$  (Ib), або сполуки формули Ia можуть бути одержані шляхом реакції нітробензольної похідної 9 з хлорометилсульфоном 2 з наступною гідрогенізацією для утворення аніліну 10. Анілін 10 перетворюють на індазольну похідну 11, як описано вище на Схемі I. Алкілювання або захист інда-

зольної похідної 11 забезпечує сполуку 12. Реакція 12 з азидом натрію з наступним відновленням азидо-групи забезпечує потрібний первинний амін Ib. В альтернативному варіанті реакція 11 або 12 з аміном,  $HNR_5R_6$ , забезпечує сполуку Ia. Реакцію показано на Схемі II, де Hal представляє Cl, Br або I.

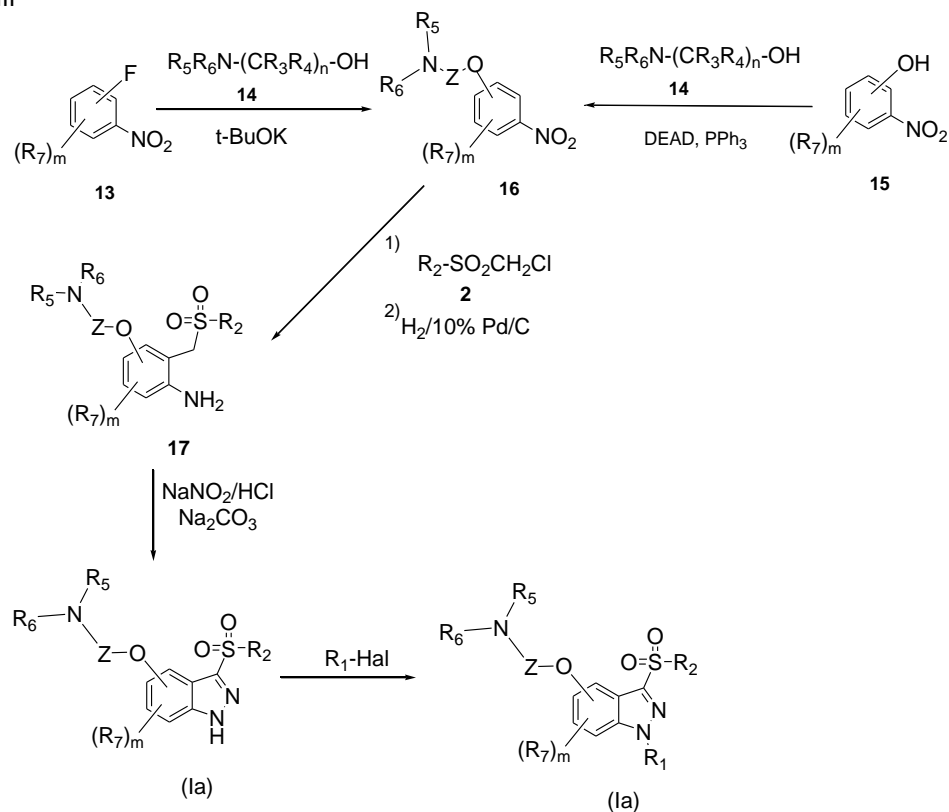
Схема II



В альтернативному варіанті сполуки формули **Ia** можуть бути одержані шляхом реакції аміноспирту **14** або з фторонітробензолом **13** в основних умовах, або з нітрофенолом **15** в умовах Міцунобу для утворення сполуки **16**. Сполуку **16** піддають

реакції з хлоросульфоном **2** з наступною гідрогенізацією для утворення аніліну **17**. Наступне утворення потрібних індазолів формули **Ia** здійснюють, як описано вище на Схемах I та II. Реакцію показано на Схемі III, де Hal представляє Cl, Br або I.

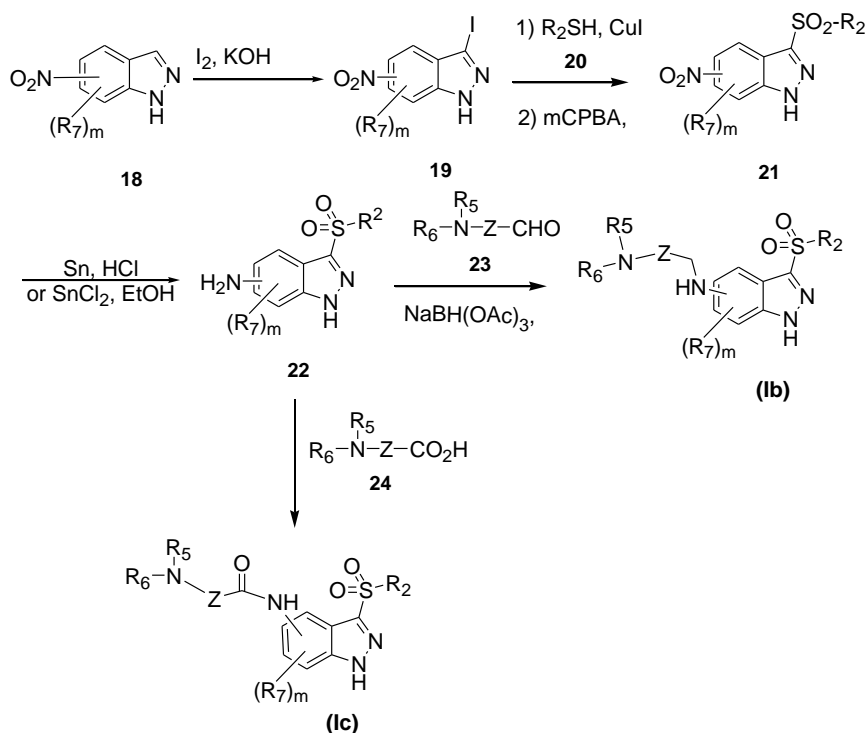
Схема III



Сполуки формули I, де  $x \in \text{NR}$ , і R та  $R_1 \in \text{H}$  (Ib), або  $x \in \text{NRCO}$ , і R та  $R_1 \in \text{H}$  (Ic), можуть бути одержані шляхом реакції нітроіндазолу 18 з йодом для утворення відповідного 3-йодоіндазолу 19; з'єднання 19 з тіолом 20 з наступним окисненням відповідним окисником, таким, як m-хлоропербензойна кислота (mCPBA), для утворення сульфону 21; відновлення нітро-групи 21 за

допомогою Sn/HCl або  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  для утворення відповідного аміну 22; і реакції 22 з аміноальдегідом 23 в умовах відновного амінування для утворення потрібної сполуки формули Ib або з'єднання 22 з амінокислотою 24 для одержання потрібної сполуки формули Ic. Реакції показано нижче на Схемі IV, де Ac представляє  $\text{COCH}_3$ .

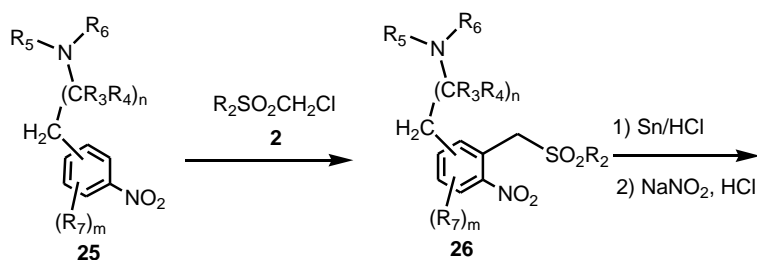
Схема IV

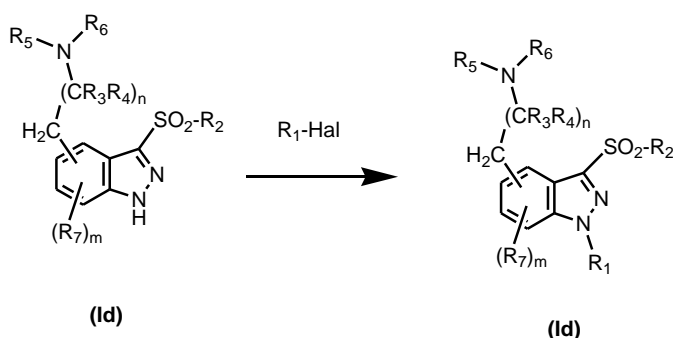


Сполуки формули I, де  $x \in \text{CH}_2$ , і  $R_5$  та  $R_6 \in \text{відмінні від H}$  (Id), можуть бути одержані шляхом реакції нітробензольної сполуки 25 з хлорометилсульфонільною сполукою 2 для утворення проміжної сполуки 26; відновлення нітро-групи сполуки 26 до відповідного аміну та нітрозування вищезгада-

ного аміну, як описано на Схемах II та III, для утворення потрібної сполуки формули Id, де  $R_1 \in \text{H}$ , та, необов'язково, алкілювання вищезгаданої сполуки для одержання потрібної сполуки формули Id, де  $R_1 \in \text{відмінний від H}$ . Реакції показано нижче на Схемі V, де Hal представляє Cl, Br або I.

Схема V

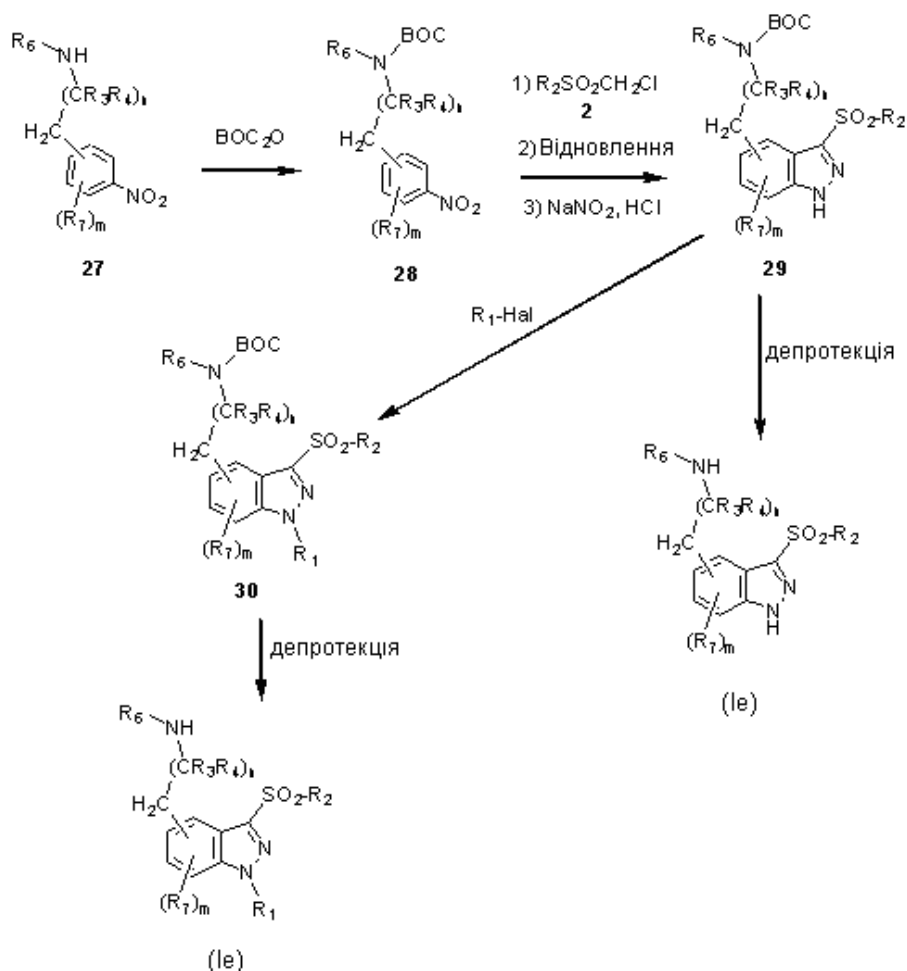




Сполуки формули Id, де  $R_5$  є H (Ie), можуть бути одержані у подібний спосіб шляхом захисту сполуки 27 відповідною захисною групою, такою, як t-бутилоксикарбоніл (BOC), етилоксикарбоніл, метилоксикарбоніл, бензил (Bn), фталімід, флуоренілметилкарбоніл (Fmoc), ацетил, бензоїл і т.ін., для утворення захищеного аміну 28; реакції сполу-

ки 28 з хлорометилсульфонілом 2, з наступним відновленням та нітрузуванням, як показано вище на Схемі V, для утворення захищеної сполуки 29 та депротекції для одержання потрібної сполуки формули Ie. Реакцію показано нижче на Схемі VI, де Hal представляє Cl, Br або I.

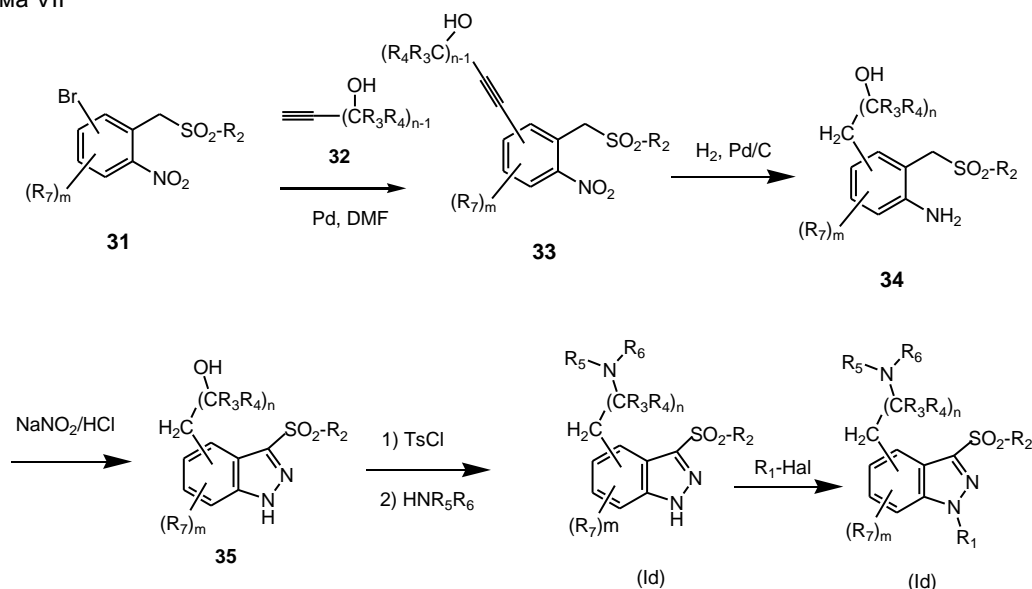
Схема VI



Сполуки формули Id також можуть бути одержані шляхом з'єднання сполуки 31 з алкіном 32 з застосуванням умов Соногашири для утворення сполуки 33; відновлення 33 до повністю насиченого аміну 34; реакцію 34 з  $\text{NaNO}_2$  для утворення індозолу 35 та перетворення гідроксильної групи

на відщеплювану групу та заміщення відщеплюваної групи аміном,  $\text{HNR}_5\text{R}_6$ , необов'язкового алкілювання утвореного в результаті продукту для одержання потрібної сполуки формули Id. Реакції показано нижче на Схемі VII, де TsCl представляє тозилхлорид, і Hal представляє Cl, Br або I.

Схема VII



Вигідним є те, що сполуки формули I згідно з винаходом можуть застосовуватися для лікування порушень ЦНС, які є пов'язаними з 5-HT6-рецептором або зазнають його впливу, включаючи порушення моторної функції, порушення настрою, особистості, поведінкові, психіатричні, когнітивні, нейродегенеративні або інші подібні порушення, наприклад, хворобу Альцгеймера, хворобу Паркінсона, дефіцит уваги, страхи, епілепсію, депресію, obsесивно-компульсивне порушення, порушення сну, нейродегенеративні порушення (такі, як черепно-мозкова травма або інсульт), порушення харчової поведінки (такі, як анорексія або булімія), шизофренію, втрату пам'яті, порушення, пов'язані з відвиканням від наркотичної або нікотинової залежності або інші подібні порушення, або певні порушення шлунково-кишкового тракту, такі, як синдром подразненого кишечника. Відповідно, даний винахід забезпечує спосіб лікування від порушення центральної нервової системи, яке є пов'язаним з 5-HT6-рецептором або зазнає його впливу, у пацієнта, який цього потребує, включаючи забезпечення для вищезгаданого пацієнта терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I, як описано вище. Сполуки можуть забезпечуватися шляхом перорального або парентерального введення або в будь-який традиційний спосіб, який є ефективним способом введення терапевтичного агента пацієнтові, який цього потребує.

Термін "забезпечення", вжитий авторами по відношенню до забезпечення сполуки або речовини, яка охоплюється винаходом, означає або безпосереднє введення такої сполуки або речовини, або введення проліків, похідної або аналога, які утворюють рівноцінну кількість сполуки або речовини в організмі.

Спосіб згідно з винаходом включає: спосіб лікування від шизофренії; спосіб лікування від хвороби, пов'язаної з дефіцитом пам'яті, когнітивної функції та/або здатності до навчання, або когнітивного порушення, такого, як хвороба Альцгеймера або дефіцит уваги; спосіб лікування від порушень

розвитку, таких, як шизофренія; синдром Дауна, синдром ламкої хромосоми X, аутизм і т.ін.; спосіб лікування від поведінкових порушень, наприклад, страху, депресії або obsесивно-компульсивного порушення; спосіб лікування від рухових або моторних порушень, таких, як хвороба Паркінсона або епілепсія; спосіб лікування від нейродегенеративного порушення, такого, як інсульт або черепно-мозкова травма або відвикання від наркотичної залежності, включаючи залежність від нікотину, алкоголю або інших речовин, що викликають звикання, або будь-якої іншої хвороби або порушення ЦНС, пов'язаних з 5-HT6-рецептором.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує спосіб лікування від дефіциту уваги (ADD, також відомого як пов'язаний з гіперактивністю дефіцит уваги або ADHD) у дітей та дорослих. Відповідно, в цьому варіанті втілення даний винахід забезпечує спосіб лікування від дефіциту уваги у педіатричних пацієнтів.

Даний винахід таким чином забезпечує спосіб лікування від кожного з описаних вище станів у пацієнта, в оптимальному варіанті - у людини, вищезгаданий спосіб включає забезпечення для вищезгаданого пацієнта терапевтично ефективною кількістю сполуки формули I, як описано вище. Сполуки можуть доставлятися шляхом перорального або парентерального введення або у будь-який традиційний спосіб, який є ефективним способом введення терапевтичного агента пацієнтові, який цього потребує.

Терапевтично ефективна кількість, яка забезпечується при лікуванні конкретного порушення ЦНС, може бути різною, залежно від конкретного(их) стану(ів), який(і) підлягає(ють) лікуванню, розміру, віку та характеру реакції пацієнта, тяжкості порушення, рішення лікаря, який здійснює лікування, і т.ін. Як правило, ефективна кількість для щоденного перорального введення може становити приблизно від 0,01 до 1,000 мг/кг, в оптимальному варіанті - приблизно від 0,5 до 500 мг/кг, а ефективна кількість для парентерального введення



ня може становити приблизно від 0,1 до 100мг/кг, в оптимальному варіанті - приблизно від 0,5 до 50мг/кг.

На практиці сполуки згідно з винаходом забезпечуються шляхом введення сполуки або її прекурсора у твердій або рідкій формі, окремо або у комбінації з одним або кількома традиційними фармацевтичними носіями або наповнювачами. Відповідно, даний винахід забезпечує фармацевтичну композицію, яка включає фармацевтично прийнятний носій та ефективну кількість сполуки формули I, як описано вище.

В одному варіанті втілення винахід стосується композицій, які включають принаймні одну сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв, наповнювачів або розріджувачів. До таких композицій належать фармацевтичні композиції для лікування або контролювання хвороб або станів центральної нервової системи. У деяких варіантах втілення композиції включають суміші однієї або кількох сполук формули I.

У деяких варіантах втілення винахід стосується композицій, які включають принаймні одну сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль та один або кілька фармацевтично прийнятних носіїв, наповнювачів або розріджувачів. Такі композиції одержують згідно з прийнятними фармацевтичними процедурами. Фармацевтично прийнятними носіями є носії, які є сумісними з іншими інгредієнтами у композиції і є біологічно прийнятними.

Сполуки формули I можуть вводитись перорально або парентерально, окремо або у комбінації з традиційними фармацевтичними носіями. Придатні тверді носії можуть включати одну або кілька речовин, які також можуть діяти як ароматизатори, мастила, солюбілізатори, суспендуючі агенти, наповнювачі, суперпластифікатори, компресійні засоби, зв'язувальні речовини, дезінтегратори таблеток або інкапсулюючі матеріали. У порошках носій може бути тонко диспергованою твердою речовиною у суміші з тонко диспергованим активним інгредієнтом. У таблетках активний інгредієнт змішують з носієм, який має необхідні компресійні властивості, у відповідних пропорціях і пресують у потрібній формі та розмірі. Порошки та таблетки в оптимальному варіанті містять до 99% активного інгредієнта. До придатних твердих носіїв належать, наприклад, фосфат кальцію, стеарат магнію, тальк, цукри, лактоза, декстрин, крохмаль, желатин, целюлоза, метилцелюлоза, натрій карбоксиметилцелюлоза, полівінілпіролідін, низькоплавкі воски та іонообмінні смоли.

У деяких варіантах втілення сполука формули I передбачається у композиції таблетки, яка розпадається перорально, придатній для введення педіатричним пацієнтам.

Рідкі носії застосовують для приготування розчинів, суспензій, емульсій, сиропів та еліксирів. Активний інгредієнт може бути розчинений або суспендований у фармацевтично прийнятному рідкому носії, такому, як вода, органічний розчинник, їх суміш або фармацевтично прийнятна олія або жир. Рідкий носій може містити інші прийнятні

фармацевтичні домішки, такі, як, наприклад, солюбілізатори, емульгатори, буфери, консерванти, підсолоджувачі, ароматизатори, суспендуючі агенти, загусники, барвники, регулятори в'язкості, стабілізатори або осморегулятори. Прикладами рідких носіїв, придатних для перорального та парентерального введення, є вода (зокрема, з вмістом вищезгаданих домішок, наприклад, похідних целюлози, в оптимальному варіанті - розчин натрій карбоксиметилцелюлози), спирти (включаючи одноатомні спирти та багатоатомні спирти, наприклад, гліколи) та їхні похідні, та олії (наприклад, фракціонована кокосова олія та арахісова олія). Для парентерального введення носій також може бути олійним естером, таким, як етилолеат або ізопропіл міростат. Стерильні рідкі носії застосовують у стерильних рідких композиціях для парентерального введення. Рідким носієм для аерозольних композицій може бути галогенований вуглеводень або інший фармацевтично прийнятий газ-витискувач.

У деяких варіантах втілення забезпечується рідка фармацевтична композиція, причому вищезгадана композиція є придатною для введення педіатричним пацієнтам. В інших варіантах втілення рідкою композицією є сироп або суспензія.

Рідкі фармацевтичні композиції, які є стерильними розчинами або суспензіями, вводять, наприклад, шляхом внутрішньом'язової, внутрішньочеревинної або підшкірної ін'єкції. Стерильні розчини також можуть вводитися внутрішньовенно. Композиції для перорального введення можуть бути в рідкій або твердій формі.

Сполуки формули I можуть вводитись ректально або вагінально у формі традиційного супозиторію. Для введення шляхом інтраназальної або внутрішньобронхіальної інгаляції або вдихання, сполуки формули I можуть бути рецептовані у водний або частково водний розчин, який може застосовуватись у формі аерозолі. Сполуки формули I також можуть вводитися кризьшкірно через застосування кризьшкірного пластиру, який містить активну сполуку та носій, який є інертним для активної сполуки, є нетоксичним для шкіри і забезпечує доставлення агента для системної абсорбції в систему кровообігу кризь шкіру. Носій може набувати різних форм, таких, як креми та мазі, паста, гелі та оклюзійні засоби. Креми та мазі можуть бути в'язкими рідкими або напівтвердими емульсіями типу "олія у воді" або "вода в олії". Також можуть бути застосовані паста, які складаються з абсорбційних порошоків, диспергованих у вазеліні або гідрофільному вазеліні, що містить активний інгредієнт. Можуть застосовуватися різні герметичні засоби для вивільнення активного інгредієнта у кровотік, такі, як напівпроникна мембрана, яка вкриває вмістище, яке містить активний інгредієнт з носієм або без нього, або матрикс, який містить активний інгредієнт. Інші оклюзійні засоби є відомими з літератури.

В оптимальному варіанті фармацевтична композиція має форму дозованої одиниці, наприклад, таблеток, капсул, порошоків, розчинів, суспензій, емульсій, гранул або супозиторіїв. У такій формі композиція розділяється на одиничні дози, які міс-

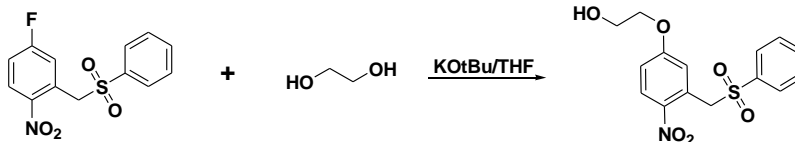
тять належну кількість активного інгредієнта; окремі дозовані форми можуть бути розфасованими композиціями, наприклад, порошками у пакетах, флаконами, ампулами, попередньо заповненими шприцями або саше, які містять рідини. Форма дозованої одиниці може бути, наприклад, самою капсулою або таблеткою, або може бути відповідною кількістю будь-яких подібних композицій у формі упаковки.

Терапевтично ефективна кількість сполуки формули I, яку вводять пацієнтові, може бути різною, залежно від того, що вводиться, мети введення, такої, як профілактика або терапія, стану пацієнта, способу введення і т.ін. при терапевтичному застосуванні сполуки формули I вводять пацієнтові, який страждає від стану, у кількості, достатній для лікування або принаймні часткового лікування від симптомів стану та його ускладнень. Достатня для цього кількість є "терапевтично ефективною кількістю", як описано авторами вище. Доза, яка має бути застосована для лікування конкретного випадку, може суб'єктивно визначатися лікарем. До задіяних змінних належать конкретний стан і розмір, вік та характер реакції пацієнта. Лікування від наркотичної або алкогольної залежності так само вимагає дотримання суб'єктивно визначеного введення медикаменту під наглядом лікаря. Зазвичай початкова доза становить приблизно 5 мг на день з поступовим підвищенням денної дози до приблизно 150 мг на день для забезпечення потрібного рівня дозування у пацієнта.

У деяких варіантах втілення даний винахід стосується проліків сполук формули I. Термін "проліки" у даному описі означає сполуку, яка може бути перетворена *in vivo* метаболічними засобами (наприклад, шляхом гідролізу) на сполуку формули I. Спеціалістам у даній галузі є відомими різні форми проліків, такі, як обговорюються, наприклад, у публікаціях Bundgaard, (ed.), *Design of Prodrugs*, Elsevier (1985); Widder, et al. (ed.), *Methods in Enzymology*, vol. 4, Academic Press (1985); Krogsgaard-Larsen, et al., (ed). "Design and Application of Prodrugs, Textbook of Drug Design and Development, Chapter 5, 113-191 (1991), Bundgaard, et al., *Journal of Drug Delivery Reviews*, 8:1-38(1992), Bundgaard, J. of *Pharmaceutical Sciences*, 77:285 et seq. (1988); and Higuchi and Stella (eds.) *Prodrugs as Novel Drug Delivery Systems*, American Chemical Society (1975).

Для більш чіткого розуміння і для більш чіткого

#### Етап 2



#### 2-(3-Бензолсульфонілметил-4-нітро-фенокси)-етанол

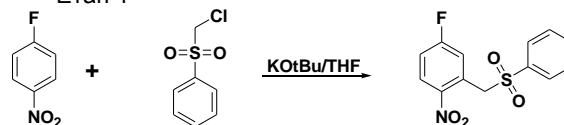
Суміш 2-бензолсульфонілметил-4-фторо-1-нітробензол (10,2г, 34,7ммоль), етиленгліколь (80мл, 1,4моль) та 1М трет-бутоксиду калію у THF (78мл, 78ммоль) у THF (50мл) піддавали дефлегмації в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Після

пояснення винаходу нижче представлено його конкретні приклади. Представлені нижче приклади подаються лише для пояснення і не можуть розглядатись як такі, що якимось чином обмежують обсяг винаходу та його основні принципи. Терміни Н ЯМР, MS та HPLC означають мас-спектр, високоефективну рідинну хроматографію та протонний ядерний магнітний резонанс, відповідно. Терміни THF, DMF та DMSO означають тетрагідрофуран, диметилформамід та диметилсульфоксид, відповідно. Колонкову хроматографію в усіх випадках здійснювали з застосуванням як підкладки SiO<sub>2</sub>. Якщо не зазначено іншого, всі частини є масовими частинами.

#### Приклад 1

#### [2-(3-Бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-диметил-амін

#### Етап 1



#### 2-Бензолсульфонілметил-4-фторо-1-нітробензол:

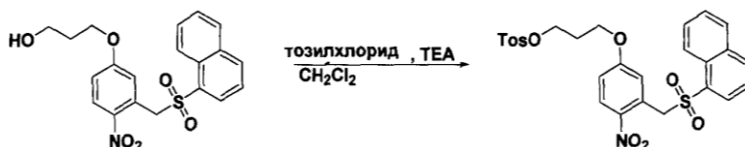
До розчину хлорометилфенілсульфону (10,51г, 55,13ммоль) у THF (110мл) додавали 5,9мл (56ммоль) 1-фторо-4-нітробензолу. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і по краплях додавали 1,0М трет-бутоксиду калію у THF (145мл, 145ммоль). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при навколишній температурі протягом однієї години. Після цього додавали оцтову кислоту (9мл, 160ммоль). Реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між сольовим розчином та етилацетатом. Органічну фазу після цього висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок перемішували в діетиловому етері, фільтрували й висушували у вакуумі при 73°C протягом 12 годин. Одержували 2-бензолсульфонілметил-4-фторо-1-нітробензол у вигляді твердої речовини світлого бурого-жовтого кольору (10,24г, 62,8%): Т.пл.: 169-171°C; Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 294. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,10-8,14 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 4H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,20 (dd, 1H, J=9,27Гц та 2,81Гц), 5,12 ppm (s, 2H). Елементний аналіз для C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>FO<sub>4</sub>S: Розраховано: C, 52,88; H, 3,41; N, 4,74; Виявлено: C, 52,63; H, 3,14; N, 4,66;

охолодження приблизно до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. До залишку додавали воду і виливали його у 2,0N хлористоводневої кислоту та лід. Потім суміш екстрагували етилацетатом і промивали водою та сольовим розчином. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтру-

вали, концентрували і висушували у вакуумі при 74°C протягом 20 хвилин. Одержували 2-(3-бензолсульфонілметил-4-нітро-фенокси)-етанол у вигляді темно-бурої смоли (11,7г, 100%-й вихід); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 336. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,01 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,67-7,73 (m,

1H), 7,54-7,63 (m, 4H), 7,10 (dd, 1H, J=9,51Гц та 2,93Гц), 6,85 (d, 1H, J=2,81Гц), 5,12 (s, 2H), 4,88-4,90 (m, 1H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,65 ppm (d, 2H, J=4,51Гц). Елементний аналіз для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>6</sub>S: Розрах.: C, 53,41; H, 4,48; N, 4,15; Виявлено: C, 53,47; H, 4,69; N, 4,04;

#### Етап 3

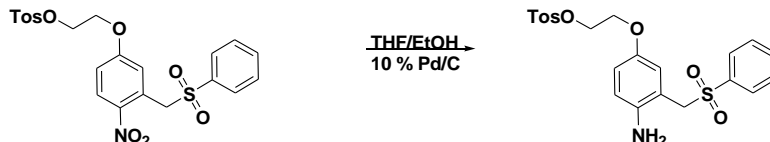


2-(3-бензолсульфонілметил-4-нітро-фенокси)-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Суміш 2-(3-бензолсульфонілметил-4-нітро-фенокси)-етанолу (8,2г, 24ммоль), р-толуолсульфонілхлориду (9,39г, 49,3ммоль) та триетиламіну (19мл, 140ммоль) у метиленхлориді (85мл) перемішували при навколишній температурі в атмосфері азоту протягом 4,5 години. Потім її піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між метиленхлоридом та водним бікарбонатом натрію. Органічну фазу після цього промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і висушували у вакуумі при 63°C протягом 30 хвилин. Залишок очищали шляхом флеш-

хроматографії з 100% хлороформом та 5% метанолом у хлороформі. Висушували у вакуумі при 65°C протягом 20 хвилин для одержання 2-(3-бензолсульфонілметил-4-нітро-фенокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді жовтої твердої речовини (8,1г, 69%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 490. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7,99 (d, 1H, J=9,02Гц), 7,67-7,75 (m, 3H), 7,54-7,62 (m, 4H), 7,43 (d, 2H, J=7,93Гц), 7,00 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,80Гц), 6,78 (d, 1H, J=2,81Гц), 5,09 (s, 2H), 4,29-4,31 (m, 2H), 4,13-4,15 (m, 2H), 2,37 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S 0,40моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 52,98; H, 4,41; N, 2,81; Виявлено: C, 52,67; H, 4,26; N, 2,61.

#### Етап 4

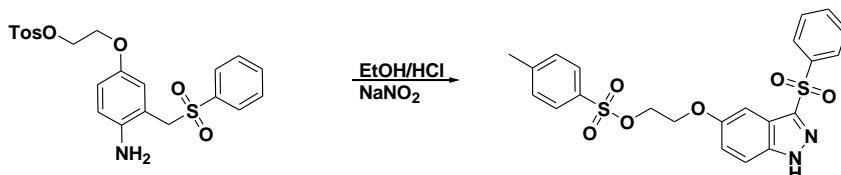


2-(4-аміно-3-бензолсульфонілметил-фенокси)-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Розчин 2-(3-бензолсульфонілметил-4-нітро-фенокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (13,1г, 26,7ммоль) у THF (350мл) та етанолі (250мл) додавали до 10% паладію на вугіллі (5,8г) і гідрогенізували на апараті Парра протягом однієї години (початковий тиск 30-40 psi). Суміш фільтрували над целітом, концентрували й висушували у вакуумі при 80°C протягом 30 хвилин для одержання 2-(4-аміно-3-

бензолсульфонілметил-фенокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді світло-жовтої твердої речовини (11,7г, 95,1%); Т.пл.: 144-6°C; Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 462. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ7,72-7,75 (m, 4H), 7,63-7,66 (m, 1H), 7,52-7,56 (m, 2H), 7,44 (d, 2H, J=8,05Гц), 6,52 (d, 2H, J=1,58Гц), 6,29-6,30 (m, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 4,16-4,18 (m, 2H), 3,79-3,82 (m, 2H), 2,38 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>S: Розраховано: C, 57,25; H, 5,02; N, 3,03; Виявлено: C, 57,60; H, 4,98; N, 3,10.

#### Етап 5



2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

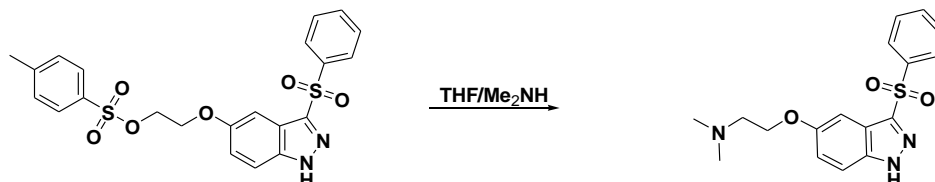
До суміші 2-(4-аміно-3-бензолсульфонілметил-фенокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (11,7г,

25,3ммоль) в етанолі (350мл) та 1,0 N хлористоводневій кислоті (425мл) по краплях додавали нітрит натрію (2,67г, 38,7ммоль) у воді (50мл). Після перемішування при навколишній температурі протягом 1,5 години, додавали твердий кар-

бонат натрію до основного рівня pH. Реакційну суміш перемішували протягом додаткових 2 годин. Після цього її піддавали випарюванню розчинника і екстрагували теплим етилацетатом. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 2% метанолом у хлороформі для одержання 2-(3-

бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді оранжевої твердої речовини (9,54г, 79,5%); Т.пл.: 174-7°C; Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) m/z 471, <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,11 (s, 1H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,74-7,77 (m, 2H), 7,62-7,66 (m, 1H), 7,53-7,59 (m, 3H), 7,39 (d, 2H, J=8,05Гц), 7,24 (d, 1H, J=2,32Гц), 6,97-7,00 (m, 1H), 4,35-4,37 (m, 2H), 4,21-4,23 (m, 2H), 2,33 ppm (s, 3H).

#### Етап 6

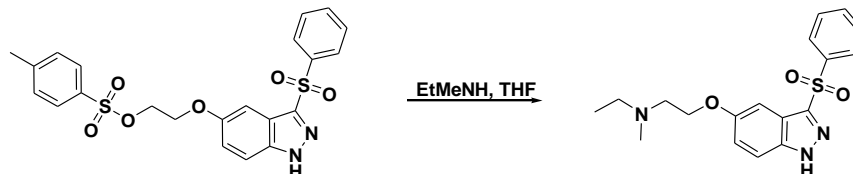


[2-(3-Бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етил]-диметил-амін

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти у 2,0N диметиламіну у THF (9мл, 18ммоль) перемішували при 70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок розподіляли між етилацетатом/водним розчином карбонату калію. Органічну

фазу промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. В результаті одержували [2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етил]-диметиламін у вигляді світлої жовто-бурої твердої речовини (0,167г, 67,1%). Сполуку розчиняли в метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Після концентрування та висушування in vacuo протягом 12 годин при 70°C одержували гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (94,0 мг); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 346. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,22 (s, 1H), 10,00 (br, 1H), 7,97-7,99 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,42 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,17-7,20 (m, 1H), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,52-3,53 (m, 2H), 2,84 ppm (s, 6H).

#### Приклад 2

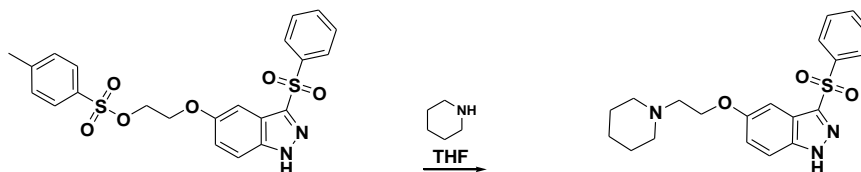


[2-(3-Бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етил]-етил-метил-амін

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,364г, 0,770ммоль) та N-етилметиламіну (0,95мл, 11ммоль) у THF (8мл) перемішували протягом 6 годин при 70°C у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Після висушування у вакуумі при на-

вколишній температурі протягом 1,5 години утворену в результаті темно-жовту тверду речовину (0,249г, 89,9%), [2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етил]-етил-метил-амін, розчиняли у метанолі та метиленхлориді й додавали етерний гідрохлорид. Концентрування та висушування при 80°C протягом 12 годин забезпечували на виході гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,253г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 360, <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,23 (s, 1H), 9,95 (br, s, 1H), 7,97-7,99 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,42 (d, 1H, J=2,32Гц), 7,19 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,41-4,43 (m, 2H), 3,55-3,60 (m, 1H), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,11-3,17 (m, 1H), 2,82 (d, 3H, J=4,63Гц), 1,22-1,25 ppm (m, 3H).

## Приклад 3

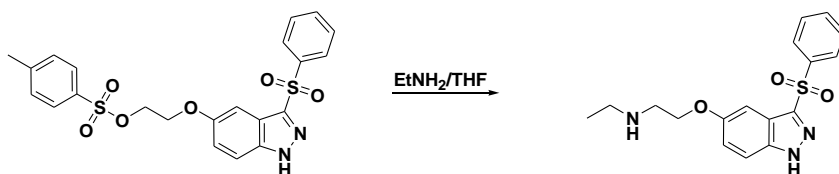


3-Бензолсульфоніл-5-(2-піперидин-1-іл-етокси)-1Н-індазол

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,386г, 0,817ммоль) та піперидину (1,0мл, 10ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування у вакуумі при 80°C протягом 20 в результаті забезпечувало 3-бензолсульфоніл-5-(2-піперидин-1-іл-етокси)-1Н-індазол у вигляді

світло-жовтої твердої речовини (0,275г, 87,3%). Його розчиняли у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Цю суміш концентрували й висушували у вакуумі при 70°C протягом приблизно 12 годин для одержання на виході гідрохлориду у вигляді жовтої твердої речовини (0,268г): Т.пл.: 249-250°C; Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 386, <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,24 (s, 1H), 10,02-10,03 (br, 1H), 7,97-7,99 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,41 (d, 1H, J=2,32Гц), 7,18 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,33Гц), 4,44-4,46 (m, 2H), 3,48-3,51 (m, 4H), 2,94-3,04 (m, 2H), 1,65-1,77 (m, 5H), 1,31-1,42 ppm (m, 1H). Елементний аналіз для C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub> S: 1,00моль HCl · 0,15моль H<sub>2</sub>O: Розрах.: C, 56,57; H, 5,77; N, 9,90; Виявлено: C, 56,34; H, 5,88; N, 9,57.

## Приклад 4

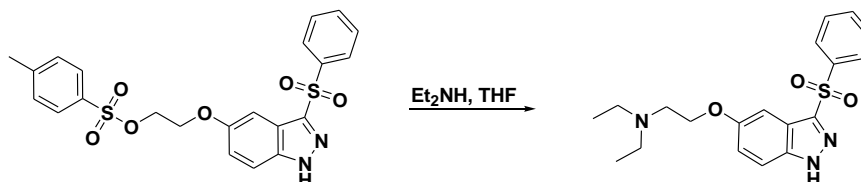


[2-(3-Бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-етил-амін

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,361г, 0,764ммоль) у 2,0 N етиламіну у THF (9мл, 18ммоль) перемішували при 70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 10% метанолу в хлороформі. Після висушування у вакуумі при

68°C протягом 20 хвилин одержували [2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-етил-амін у вигляді світло-бурої смоли (0,116г, 43,9%). Його розчиняли у хлороформі та метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Концентрування та висушування при 74°C протягом 13,5 години in vacuo забезпечували на виході гідрохлорид у вигляді темно-жовтої твердої речовини (0,113г): Т.пл.: 248-50°C (dec). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 346. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,23 (s, 1H), 8,81 (br, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,40 (d, 1H, J=2,07Гц), 7,19 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,31 (t, 2H, J=5,00Гц), 3,35 (br, 2H), 3,00-3,05 (m, 2H), 1,18-1,22 ppm (m, 3H).

## Приклад 5



[2-(3-Бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-діетил-амін

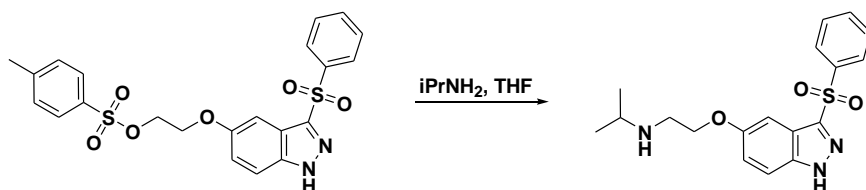
Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,420г, 0,889ммоль) та діетиламіну (1,0мл, 9,7ммоль) у THF (8мл) перемішували при

70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Додавали додатковий діетиламін (1,0мл, 9,7ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 6 годин. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і

розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 7,5% метанолу в хлороформі. Після висушування у вакуумі при 80°C протягом 20 хвилин одержували [2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-діетил-амін у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,155г, 46,6%). Його розчиняли у метанолі та хлороформі й додавали етерний гідрок-

лорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 74°C протягом 13,5 години для одержання на виході гідрохлориду у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,163г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 374. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,24 (s, 1H), 9,94 (br, 1H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,41 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,16-7,19 (m, 1H), 4,40-4,43 (m, 2H), 3,52 (br, 2H), 3,19-3,23 (m, 4H), 1,23 ppm (t, 6H, J=7,20Гц). Елементний аналіз для C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 1,00моль HCl · 0,20моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 55,18; H, 5,95; N, 10,16; Виявлено: C, 54,85; H, 5,85; N, 10,02.

#### Приклад 6



[2-(3-Бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-ізопропіл-амін

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,378г, 0,800ммоль) та ізопропіламіну (1,0мл, 12ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Додавали додатковий ізопропіламін (1,0мл, 12ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 10% метанолу в хлороформі. Після висушування у вакуумі

при 80°C протягом 30 хвилин одержували [2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-ізопропіл-амін у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,110г, 38,2%). Його розчиняли у метанолі та хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 74°C протягом 13,5 години для одержання на виході гідрохлориду у вигляді кремової твердої речовини (0,117г): Т.пл.: 275-7°C (dec); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 360. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,22 (br, 1H), 8,75 (br, 2H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,41 (d, 1H, J=2,08Гц), 7,19 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,30-4,33 (m, 2H), 3,34-3,40 (m, 3H), 1,25 ppm (d, 6H, J=6,59Гц). Елементний аналіз для C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S 1,00моль HCl · 0,10моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 54,36; H, 5,36; N, 10,57; Виявлено: C, 54,02; H, 5,42; N, 10,22.

#### Приклад 7



[2-(3-Бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-бутил-амін

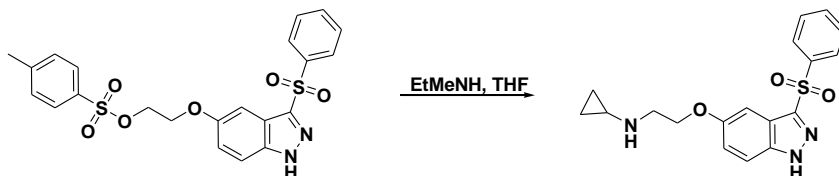
Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,348г, 0,736ммоль) та n-бутиламіну (1,0мл, 10ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 7,5-10%

метанолу в хлороформі. Після висушування у вакуумі при 55°C протягом 40 хвилин одержували [2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-бутил-амін у вигляді світло-бежевої напів-твердої речовини (0,105г, 38,2%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Утворену в результаті тверду речовину фільтрували і висушували у вакуумі при 75°C протягом 16,5 години для одержання на виході гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (0,0813г): Т.пл.: 271-3°C dec; Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 374, <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,27-14,35 (br, 1H), 8,98-9,00 (br, 2H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,62-7,76 (m, 4H), 7,46 (d, 1H, J=2,19Гц) 7,25 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,29Гц), 4,38-4,41 (m, 2H), 3,41-3,44

(m, 2H), 3,03 (t, 2H, J=7,87Гц), 1,62-1,72 (m, 2H), 1,33-1,45 (m, 2H), 0,94 ppm (t, 3H, J=7,32Гц). Елементний аналіз для  $C_{19}H_{23}N_3O_3S$  · 1,00моль HCl ·

0,05моль  $H_2O$ : Розраховано: C, 55,55; H, 5,91; N, 10,23; Виявлено: C, 55,23; H, 5,87; N, 10,09.

#### Приклад 8

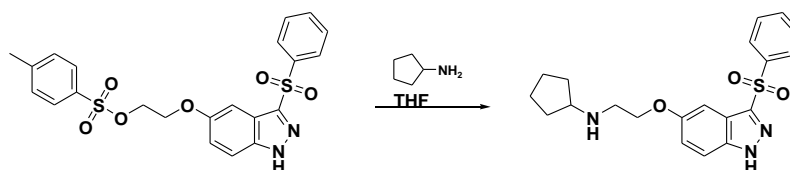


[2-(3-Бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етил]-циклопропіл-амін

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,336г, 0,711ммоль) та циклопропіламіну (1,0мл, 14ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Додавали додатковий циклопропіламін (1,0мл, 14ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 6 годин при 80°C у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом

флеш-хроматографії з застосуванням 5% метанолу в хлороформі. Після висушування у вакуумі при температурі 55°C протягом 25 хвилин одержували [2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етил]-циклопропіл-амін у вигляді світло-жовтої піни (0,127г, 50,0%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 75°C протягом 16,5 години для одержання на виході гідрохлориду у вигляді темно-жовтої твердої речовини (0,131г): Т.пл.: 184-5°C dec.; Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ ) m/z 358.  $^1H$  ЯМР (300МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 14,33 (s, 1H), 9,33 (br, 2H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,60-7,76 (m, 4H), 7,47 (d, 1H, J=2,11Гц), 7,25 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,38Гц), 4,40-4,43 (m, 2H), 3,49-3,52 (m, 2H), 2,81-2,88 (m, 1H), 1,62-1,72 (m, 2H), 0,92-0,97 (m, 2H), 0,77-0,87 ppm (m, 2H).

#### Приклад 9

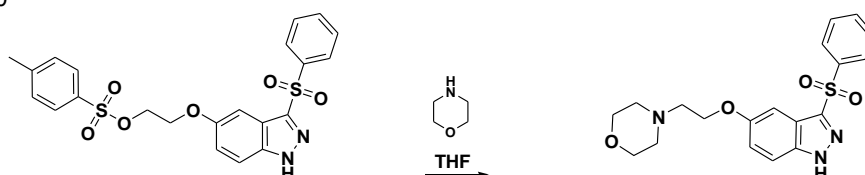


3-Бензолсульфоніл-5-(2-піролідін-1-іл-етокси)-1H-індазол

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,345г, 0,730ммоль) та циклопентиламіну (1,0мл, 10ммоль) у THF (8мл) перемішували у герметично закритій пробірці при 70°C протягом 6 годин і при 80°C протягом 6 годин. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 7,5% метанолу в хлороформі. Після висушування у вакуумі при 57°C протягом 25 хвилин одержували 3-бензолсульфоніл-5-(2-

піролідін-1-іл-етокси)-1H-індазол у вигляді жовтої піни (0,137г, 48,8%). Його розчиняли у метанолі та хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 75°C протягом 16,5 години для одержання на виході гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (0,0956г): Т.пл.: 255-8°C(dec.); Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ ) m/z 386.  $^1H$  ЯМР (300МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 14,31-14,41 (br, 1H), 9,13-9,14 (br, 2H), 8,03-8,06 (m, 2H), 7,62-7,76 (m, 4H), 7,46 (d, 1H, J=2,10Гц) 7,25 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,29Гц), 4,39-4,42 (m, 2H), 3,58-3,63 (m, 1H), 3,41 (s, 2H), 1,99-2,05 (m, 2H), 1,67-1,82 (m, 4H), 1,53-1,62 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для  $C_{20}H_{23}N_3O_3S$  · 1,00моль HCl · 0,50моль  $H_2O$ : Розраховано: C, 55,74; H, 5,85; N, 9,75; Виявлено: C, 55,39; H, 5,74; N, 9,62.

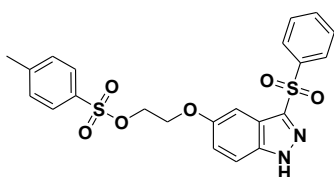
#### Приклад 10



3-Бензолсульфоніл-5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-1Н-індазол

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,359г, 0,760ммоль) та морфоліну (1,0мл, 11ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C протягом 6 годин у герметично закритій пробірці. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 5% метанолу в хлороформі. Після висушування у вакуумі

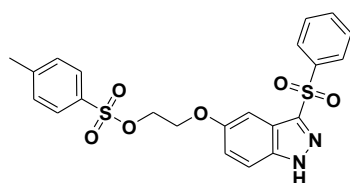
#### Приклад 11



3-Бензолсульфоніл-5-(2-піролідін-1-іл-етокси)-1Н-індазол

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,347г, 0,734ммоль) та піролідіну (1,0мл, 12ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 6 годин. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 7,5% метанолу в

#### Приклад 12



[2-(3-Бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-метил-амін

Розчин 2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,340г, 0,720ммоль) у 2,0М метиламіну у THF (8мл, 16ммоль) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом приблизно 15,5 години. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між хлороформом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-

при 57°C протягом 20 хвилин одержували 3-бензолсульфоніл-5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-1Н-індазол у вигляді кремової піни (0,0443г, 15,1%). Його розчиняли у метанолі та хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 75°C протягом 16,5 години для одержання на виході гідрохлориду у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,0411г). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 388. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,31 (s, 1H), 10,82-88 (br, 1H), 8,03-8,07 (m, 2H), 7,62-7,76 (m, 4H), 7,49 (d, 1H, J=2,10Гц), 7,26 (dd, 1H, J=9,14Гц та 2,28Гц), 4,54 (s, 2H), 4,02 (d, 2H, J=11,71Гц), 3,80-3,87 (m, 2H), 3,51-3,73 (m, 4H), 3,19-3,31 ppm (m, 2H).

хлороформі. Після висушування при 55°C in vacuo одержували 3-бензолсульфоніл-5-(2-піролідін-1-іл-етокси)-1Н-індазол у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,0595г, 21,8%). Його розчиняли у метанолі та хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 75°C протягом 16,5 години для одержання на виході гідрохлориду у вигляді жовтої піни (0,0598г). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 372. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,30 (s, 1H), 10,35 (br, 1H), 8,05 (d, 2H, J=7,04Гц), 7,63-7,75 (m, 4H), 7,48 (d, 1H, J=1,83Гц), 7,25-7,29 (m, 1H), 4,45-4,48 (m, 2H), 3,66 (s, br, 4H), 3,18-3,19 (m, 2H), 1,94-2,06 ppm (m, 4H).

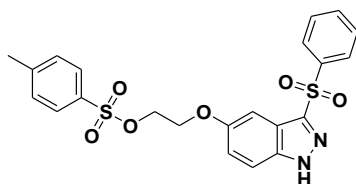
хроматографії з застосуванням 10% метанолу в хлороформі та 1,0% гідроксиду амонію/10% метанолу в хлороформі. Після висушування при 57°C in vacuo протягом 20 хвилин одержували [2-(3-бензолсульфоніл-1Н-індазол-5-ілокси)-етил]-метил-амін у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини (0,0461г, 19,4%). Його розчиняли у метанолі та хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 73°C протягом 20 годин для одержання на виході гідрохлориду у вигляді жовто-бурої піни (0,0422г). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 332. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,24 (s, 1H),



8,89 (s, 2H), 7,96-7,99 (m, 2H), 7,53-7,68 (m, 4H), 7,40 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,25 (dd, 1H, J=9,15Гц та

2,32Гц), 4,30-4,32 (m, 2H), 3,33-3,35 (m, 2H), 2,60-2,63 ppm (m, 3H).

#### Приклад 13



2-(3-Бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етиламін

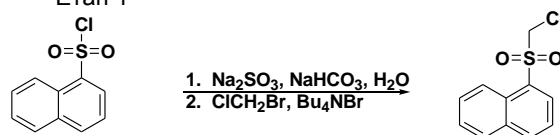
У п'яти різних реакціях рідкий аміак (приблизно 10мл) додавали до -78°C розчину 2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (1,72г, 3,63ммоль) у THF (48мл). Його зазвичай залишали нагріватися до навколишньої температури. Нагрівали у герметично закритій пробірці протягом приблизно 16-35 годин при 70-100°C. Після охолодження приблизно до навколишньої температури комбіновану реакційну суміш виливали у надлишкову кількість розчину бікарбонату натрію і екстрагували хлороформом або метиленхлоридом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі. Залишок піддавали подальшому очищенню шляхом HPLC з використанням 30-80% (хлороформу/метанолу(8:2)/TEA) у гептані/TEA. Концентрування й висушування забезпечували на виході 2-(3-бензолсульфоніл-1H-індазол-5-ілокси)-етиламін у вигляді білої твердої речовини, до якої додавали метанол та етерний гідрохлорид. Концентрування та висушування протягом 30 годин у вакуумі при 83°C забезпечували на виході гідрохлорид у вигляді твердої речовини кремового кольору (0,0951г, 7,4%): Т.пл.: >300°C; Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 316. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,24(s, 1H), 8,09 (br.s, 3H), 7,96-7,98 (m, 2H), 7,56-7,68 (m, 4H), 7,39 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,17 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,22-4,25 (m, 2H), 3,20-3,24 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для C<sub>15</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1,00моль HCl·0,85моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 48,81; H, 4,83; N, 11,38; Виявлено: C,

48,65; H, 4,77; N, 11,00.

#### Приклад 14

Диметил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

##### Етап 1



##### 1-Хлорометансульфоніл-нафталін

Суміш 1-нафталінсульфонілхлориду (20,2г, 89,1ммоль), сульфату натрію (22,5г, 178ммоль) та бікарбонату натрію (15,1г, 180ммоль) у воді (125мл) перемішували при 100°C протягом однієї години. Після охолодження до навколишньої температури протягом 40 хвилин додавали бромохлорометан (90мл, 1,4моль) та тетрабутиламонійбромід (2,87г, 8,91ммоль). Реакційну суміш після цього перемішували при 75°C протягом 14,5 години. Після охолодження до навколишньої температури шари реакційної суміші розділяли і органічну фазу концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 100% етилацетатом. Після концентрування додавали гексан для сприяння затвердненню і суміш знову концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 20 хвилин забезпечувало на виході 1-хлорометансульфоніл-нафталін у вигляді блідожовтої твердої речовини (19,0г, 88,8%). МР 103-5°C. Мас-спектр (+EI, M<sup>+</sup>) m/z 240. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,64-5 (m, 1H), 8,41 (d, 1H, J=8,23Гц), 8,27 (dd, 1H, J=7,33Гц та 1,22Гц), 8,16-8,18 (m, 1H), 7,71-7,81 (m, 3H), 5,40 ppm (s, 2H). Елементний аналіз для C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>ClO<sub>2</sub>S: Розраховано: C, 54,89; H, 3,77; N, 0,00; Виявлено: C, 54,98; H, 3,81; N, 0,00.

##### Етап 2



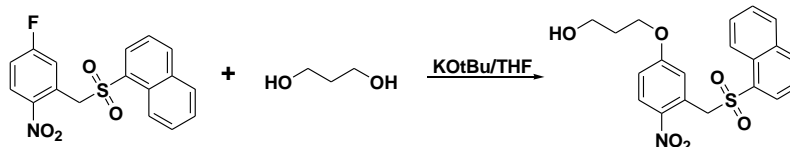
1-(5-Фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл)-нафталін

До охолодженої суміші 1-хлорометансульфоніл-нафталіну (19,7г, 81,8ммоль) та 1-фторо-4-нітробензолу (8,7мл, 82ммоль) у сухому THF (197мл) по краплях додавали 1,0М t-бутоксиду калію у THF (205мл, 205ммоль). Реакційну суміш перемішували при

навколишній температурі в атмосфері азоту протягом 1,5 години. Після цього додавали кристалічну оцтову кислоту (16мл, 280ммоль). Після перемішування при навколишній температурі протягом 1 години 40 хвилин реакційну суміш концентрували й розподіляли між теплим етилацетатом та сольовим розчином. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільт-

трували й концентрували. Твердий залишок перемішували в етері, фільтрували й висушували при 82°C in vacuo протягом 1 години. На виході одержували 1-(5-фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл)-нафталін у вигляді бурі/рудуватої твердої речовини (19,9г, 70,6%): Т.пл.: 155-160°C; Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 344.

## Етап 3:

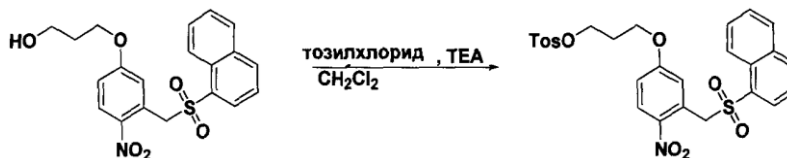


3-[3-(Нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-пропан-1-ол

До суміші 1-(5-фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл)-нафталіну (19,9г, 57,6ммоль) та 1,3-пропандіолу (49мл, 680ммоль) у сухому THF (17мл) по краплях додавали 1,0М трет-бутоксиду калію у THF (123мл, 123ммоль). Реакційну суміш піддавали дефлегмації в атмосфері азоту протягом 1 години. Давали охолонути до навколишньої температури. До реакційної суміші додавали воду і виливали у суміші льоду та 2,0N хлористоводневої кислоти. Після цього екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрува-

<sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,50-8,52 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,06-8,14 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H, J=7,32Гц та 1,22Гц), 7,62-7,74 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 5,23 ppm (s, 2H). Елементний аналіз для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub> FNO<sub>4</sub>S: Розраховано: C, 59,12; H, 3,50; N, 4,06; Виявлено: C, 58,77; H, 3,30; N, 3,92.

## Етап 4

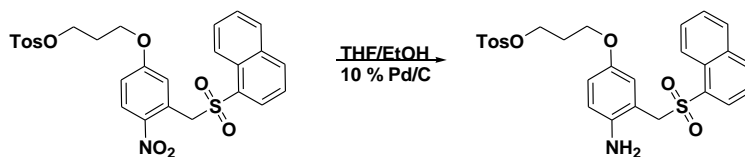


3-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-пропіловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-пропан-1-олу (12,9г, 32,1ммоль), р-толуолсульфонілхлориду (24,6г, 129ммоль) та триетиламіну (37мл, 270ммоль) у метиленхлориді (300мл) перемішували при навколишній температурі в атмосфері азоту. Через 2 години додавали другу частину р-толуолсульфонілхлориду (12,1г, 63,5ммоль). Реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин, а потім концентрували. Залишок розподіляли між метиленхлоридом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-

хроматографії з 20-50% етилацетатом у гексані, 100% етилацетатом, а потім 100% метиленхлоридом (через обмежену розчинність). У вигляді жовтої твердої речовини (13,0г, 73,0%) одержували 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-пропіловий естер толуол-4-сульфонової кислоти: Т.пл.: 162-4°C; Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 554. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,52-8,54 (m, 1H), 8,31 (d, 1H, J=8,18Гц), 8,09-8,11 (m, 1H), 7,97-8,00 (m, 2H), 7,62-7,73 (m, 5H), 7,35 (d, 2H, J=7,93Гц), 6,92 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,81Гц), 6,73 (d, 1H, J=2,80Гц), 5,22 (s, 2H), 4,09 (t, 2H, J=5,98Гц), 3,79-3,82 (m, 2H), 2,29 (s, 3H), 1,91-1,97 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>: Розраховано: C, 58,37; H, 4,54; N, 2,52; Виявлено: C, 58,13; H, 4,43; N, 2,41.

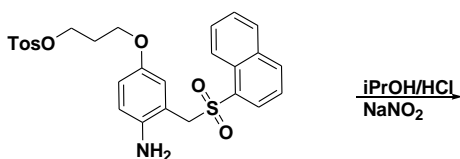
## Етап 5



3-[4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-фенокси]-пропіловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Етанол (30мл) та 10% паладій на вугіллі (0,439г) додавали до гарячого розчину 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,785г, 1,41ммоль) у гарячому безводному THF (40мл). Реакційну суміш гідрогенізували на апараті Парра протягом 2 годин (початковий тиск 43 psi). Потім реакційну суміш фільтрували над цілітом і концентрували. Висушували при 75°C in

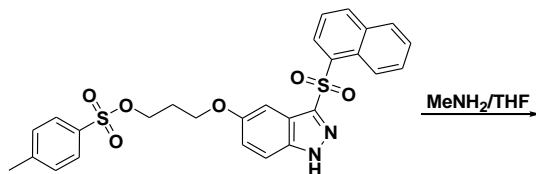
#### Етап 6



3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Ізопропанол (205мл) та 1,0N хлористоводневу кислоту (200мл) додавали до 3-[4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-фенокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (8,1г, 15ммоль). Реакційну суміш нагрівали через обмежену розчинність. Після цього додавали нітрит натрію (1,6г, 2,3ммоль) у воді (22мл). Для підвищення розчинності до реакційної суміші ще додавали ізопропанол (100мл). Після перемішування при навколишній температурі протягом 1 години додавали карбонат натрію до основного рівня pH. Цю реакційну суміш після цього перемішували при навколишній температурі протягом 30 хвилин. Після концентрування залишок розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу після цього промивали сольовим розчином,

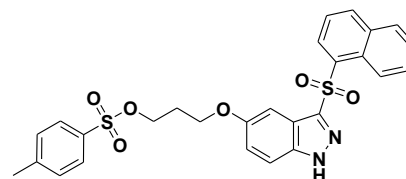
#### Етап 7



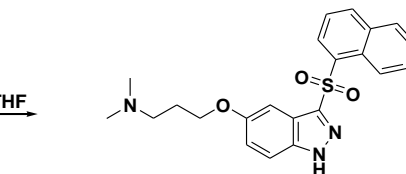
Диметил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (1,02г, 1,89ммоль) у 2,0М диметиламіну у THF (20мл, 40ммоль) перемішували протягом 16 годин при 70°C у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш концентрували і розподіляли між хлороформом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,5% гідроксиду амонію/5,0% метанолу в хлороформі. Одержува-

васю протягом 20 хвилин для одержання на виході 3-[4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-фенокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді буро-зеленої напівтвердої речовини (0,627г, 84,4%). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 526. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,61 (d, 1H, J=8,42Гц), 8,25 (d, 1H, J=8,17Гц), 8,02-8,07 (m, 2H), 7,59-7,72 (m, 5H), 7,39 (d, 2H, J=7,93Гц), 6,56 (d, 1H, J=8,17Гц), 6,44-6,47 (m, 1H), 6,01 (d, 1H, J=2,81Гц), 4,62 (s, 2H), 3,98-4,01 (m, 2H), 3,36-3,39 (m, 2H), 2,35 (s, 3H), 1,71-1,79 ppm (m, 2H).



висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 50% етилацетату в гексані. У вигляді світло-бурштинової напівтвердої речовини (3,3г, 41%) одержували 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіловий естер толуол-4-сульфонової кислоти. Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) m/z 535. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,08 (s, 1H), 8,78 (d, 1H, J=8,78Гц), 8,55 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,28 (d, 1H, J=8,17Гц), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,73-7,77 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 4H), 7,48 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,03-7,06 (m, 3H), 6,88-6,91 (m, 1H), 4,17 (t, 2H, J=5,98Гц), 3,85-3,88 (m, 2H), 2,00-2,03 (m, 2H), 1,97 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: 0,10моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 60,23; H, 4,53; N, 5,20; Виявл.: C, 59,92; H, 4,30; N, 5,17.

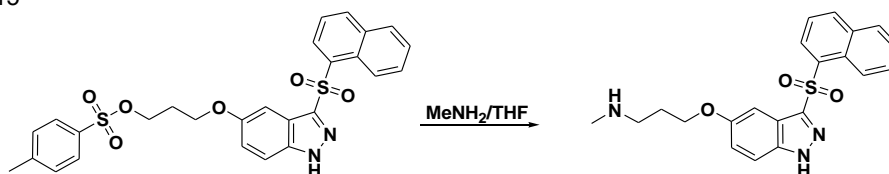


ли диметил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,453г, 58,5%). Потім до цієї сполуки додавали метанол та етерний гідрохлорид. Одержаний в результаті розчин концентрували й висушували протягом 14 годин при 84°C in vacuo. Одержували диметил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амінгідрохлорид у вигляді дуже світлої жовтої твердої речовини (0,455г): Т.пл.: 264-5°C; Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) m/z 408. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 14,17 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,67Гц), 8,53 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,08Гц), 7,07-7,10 (m, 1H), 4,07-4,10 (m, 2H), 3,19-3,23 (m,

2H), 2,76 (s, 6H), 2,11-2,18 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для  $C_{22}H_{23}N_3O_3S \cdot 1,00$ моль HCl: Роз-

раховано: C, 59,25; H, 5,42; N, 9,42; Виявлено: C, 58,97; H, 5,58; N, 9,23.

#### Приклад 15

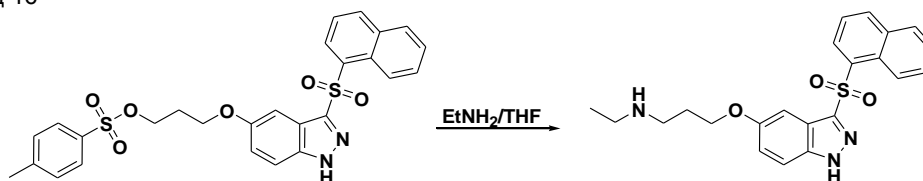


Метил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,422г, 0,786ммоль) у 2,0М метиламіну у THF (8,0мл, 16ммоль) перемішували протягом 15 годин при 70°C у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш концентрували й розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином. Водні фази екстрагували хлороформом і обидві органічні фази комбінували й висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі. Метил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-

1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін одержували у вигляді світло-жовтої піни (0,209г, 67,2%). До сполуки додавали метанол та етерний гідрохлорид. Одержаний в результаті розчин концентрували і висушували протягом 14 годин при 84°C in vacuo. Гідрохлорид одержували у вигляді світло-жовтої піни (0,217г). Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) m/z 394, <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,16 (s, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,67 (s, br, 2H), 8,52 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,70-7,75 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,08-7,11 (m, 1H), 4,09 (t, 2H, J=5,98Гц), 3,05 (s, br, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,05-2,11 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для  $C_{21}H_{21}N_3O_3S \cdot 1,00$ моль HCl: 0,45моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 57,32; H, 5,25; N, 9,55; Виявлено: C, 57,64; H, 5,33; N, 9,39.

#### Приклад 16

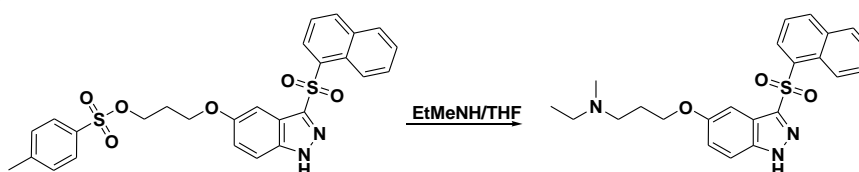


Етил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) у 10мл 2,0М етиламіну/THF (20ммоль) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі. Висушування при 66°C in vacuo протягом 20 хвилин забезпечувало на виході етил-{3-[3-(нафталін-1-

сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін у вигляді світло-жовтої піни (43,0мг, 70,0%). Його розчиняли у метанолі й додавали етерний гідрохлорид. Концентрування й висушування у вакуумі при 83°C протягом 16 годин забезпечували гідрохлорид у вигляді блідо-жовтої напівтвердої речовини (41,7мг, 62,3%). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 410; <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,14-14,18 (br, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,56-8,72 (br, 2H), 8,52 (dd, 1h, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,08Гц), 7,07-7,10 (m, 1H), 4,09-4,12 (m, 2H), 3,03-3,07 (m, 2H), 2,90-2,97 (m, 2H), 2,05-2,12 (m, 2H), 1,15-1,19 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для  $C_{22}H_{23}N_3O_3S \cdot 1,00$ моль HCl: 1,20моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 56,51; H, 5,69; N, 8,99; Виявлено: C, 56,20; H, 5,36; N, 8,81.

#### Приклад 17

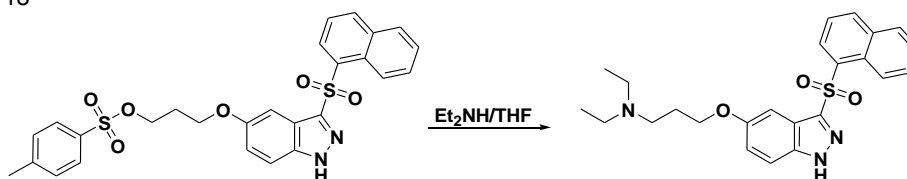


Етил-метил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та метилетиламіну (0,45-0,75ммоль) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Після цього суміш концентрували й висушували протягом 29

80°C in vacuo. Етил-метил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амінгідрохлорид одержували у вигляді жовто-бурої напівтвердої речовини (53,2мг, 77,1%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 424. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,14-14,17 (br, 1H), 9,71-9,77 (br, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,08-7,10 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,04-3,25 (m, 2H), 2,72 (s, 3H), 1,18-1,21 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1,00моль HCl-0,90моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 58,01; H, 5,88; N, 8,82; Виявлено: C, 58,37; H, 5,55; N, 8,50.

#### Приклад 18

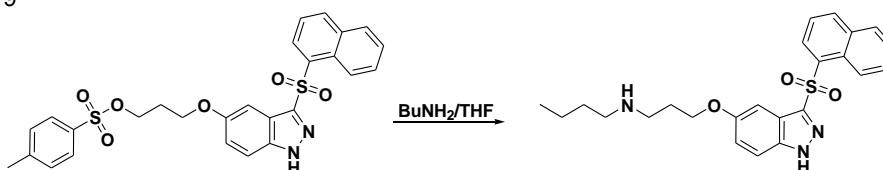


Діетил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та діетиламіну (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли у метанолі та

хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 80°C протягом 17 годин. Діетил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін гідрохлорид одержували у вигляді жовто-бурої піни (69,9мг, 98,3%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 438. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,13-14,11 (br, 1H), 9,59-9,63 (br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,42Гц), 8,51 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,10Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,05-7,11 (m, 2H), 4,10 (t, 2H, J=5,98Гц), 3,11-3,25 (m, 6H), 2,09-2,24 (m, 2H), 1,18 ppm (t, 6H, J=7,20Гц).

#### Приклад 19

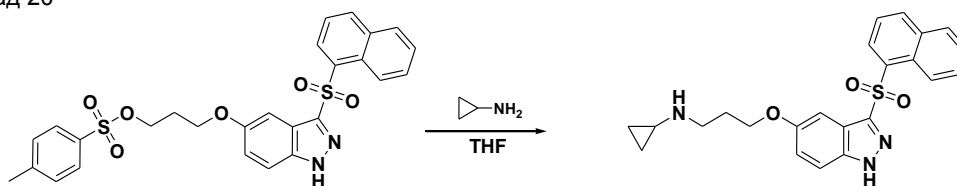


Бутил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та бутиламіну (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли у метанолі і

додавали етерний гідрохлорид. Концентрування й висушування у вакуумі при 80°C протягом 17 годин забезпечували бутил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої напівтвердої речовини (43,3мг, 60,9%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 438. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ13,8-14,2 (br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,66Гц), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,07Гц), 7,07-7,10 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,04-3,08 (m, 2H), 2,86-2,90 (m, 2H), 2,06-2,13 (m, 2H), 1,52-1,59 (m, 2H), 1,26-1,33 (m, 4H), 0,88-0,84 ppm (m, 3H).

## Приклад 20

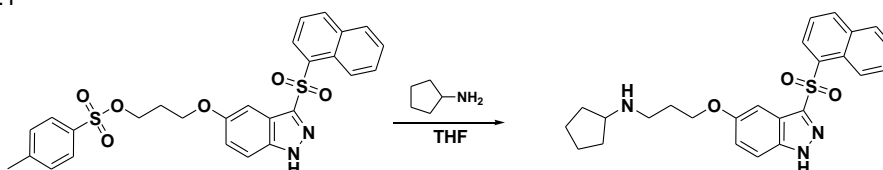


Циклопропіл-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та циклопропіламіну (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок двічі очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі та 0,5% гідроксиду амонію/5,0% метанолу в хлороформі для одержання циклопро-

піл-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-аміну у вигляді прозорої жовтої плівки (51,0мг, 80,7%). Цю сполуку розчиняли у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Концентрування й висушування in vacuo протягом 24 годин при 83°C забезпечували гідрохлорид у вигляді жовтої піни (48,9мг, 71,2%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 422. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,15 (s, 1H), 9,01 (s, 2H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,51-7,65 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,08-7,11 (m, 1H), 4,11 (t, 2H, J=6,10Гц), 3,11-3,20 (br, s, 2H), 2,65-2,75 (m, 1H), 2,08-2,15 (m, 2H), 0,83-0,87 (m, 2H), 0,70-0,77 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для C<sub>23</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ·1,00моль HCl·0,70моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 58,70; H, 5,44; N, 8,93; Виявлено: C, 58,70; H, 5,09; N, 8,68.

## Приклад 21

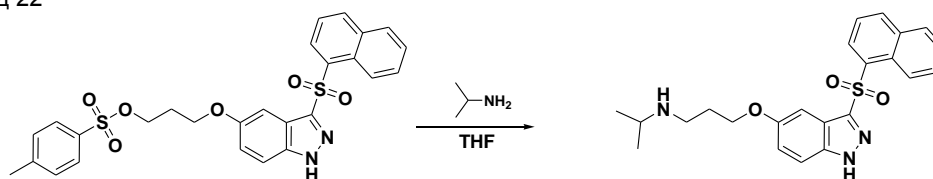


Циклопентил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та циклопентиламіну (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розподіляли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі для одержання циклопентил-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-

1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-аміну у вигляді бежевої піни (70,6мг, 100%). Цю сполуку розчиняли у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Концентрування й висушування in vacuo протягом 12,5 години при 83°C забезпечували гідрохлорид у вигляді світло-бурої піни (69,7мг, 95,6%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 450. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,15-14,21 (br, 1H), 8,70-8,83 (m, 3H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,09 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,31Гц), 4,11 (t, 2H, J=6,10Гц), 3,43-3,49 (m, 1H), 3,06 (br, s, 2H), 2,05-2,14 (m, 2H), 1,88-1,96 (m, 2H), 1,43-1,71 ppm (m, 6H). Елементний аналіз для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ·1,00моль HCl·0,75моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 60,11; H, 5,95; N, 8,41; Виявлено: C, 59,71; H, 5,83; N, 8,25.

## Приклад 22



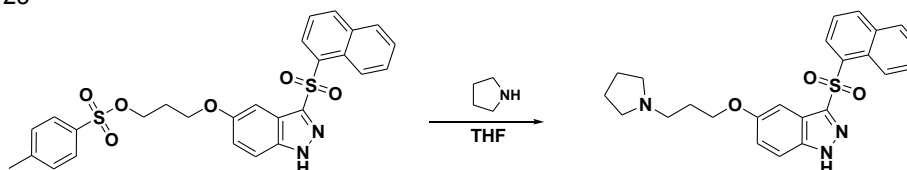
Ізопропіл-{3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл}-амін

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-

сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та ізопропіламіну (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охо-

лодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі. Сполуку розчиняли в метанолі й додавали етерний гідрохлорид. Концентрування й висушування in vacuo протягом 16 годин 83°C забезпечували ізопропіл-3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіл-амін гід-

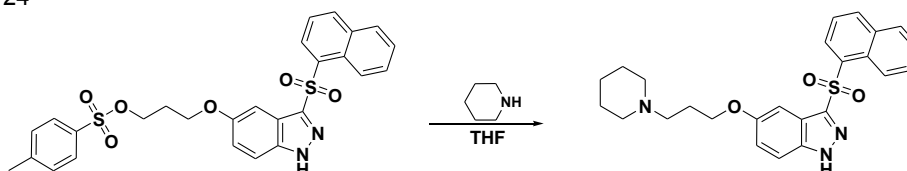
### Приклад 23



3-(Нафталін-1-сульфоніл)-5-(3-піролідин-1-іл-пропокси)-1H-індазол

Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та піролідину (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли у метанолі та

### Приклад 24



3-(Нафталін-1-сульфоніл)-5-(3-піперидин-1-іл-пропокси)-1Н-індазол

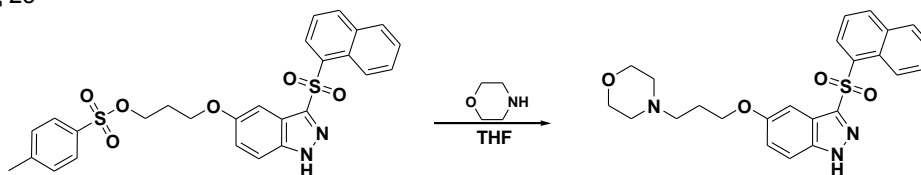
Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та піперидину (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок розчиняли у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Концентрування та висушування при 80°C протягом 29 годин in

рохлорид у вигляді світло-жовтої піни (48,6мг, 70,4%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 424. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,15-14,16 (br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,78Гц), 8,60-8,70 (br, 2H), 8,52 (dd, 1H, J=7,45Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,30 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,08-7,11 (m, 1H), 4,09-4,13 (m, 2H), 3,05 (s, br, 2H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,22 ppm (d, 6H, J=6,46Гц) Елементний аналіз для C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S ·1,00моль HCl·0,55моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: С, 58,79; Н, 5,81; N, 8,94; Виявлено: С, 58,46; Н, 5,61; N, 8,72.

хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Концентрування й висушування у вакуумі при 80°C протягом 17 годин забезпечували 3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(3-піролідин-1-іл-пропоксид)-1Н-індазол гідрохлорид у вигляді бурой напівтвердої речовини (19,7мг, 27,8%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 436. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,13 (s, 1H), 10,00-10,03 (br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,66Гц), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03- 8,05 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,07-7,10 (m, 1H), 4,08-4,11 (m, 2H), 3,51-3,58 (m, 2H), 2,95-3,06 (m, 2H), 2,10-2,17 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 2H), 1.77-1.87 ppm (m, 2H).

васю забезпечували 3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(3-піперидин-1-іл-пропокси)-1Н-індазол гідрохлорид у вигляді бурої напівтвердої речовини (49,0мг, 67,2%); Мас-спектр (-EI, [M-H]) m/z 448. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,14 (s, 1H), 9,59-9,66 (br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,54Гц), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,08 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,09 (t, 2H, J=5,98Гц), 3,42-3,45 (m, 2H), 3,16-3,25 (m, 2H), 2,82-2,96 (m, 2H), 2,13-2,29 (m, 2H), 1,58-1,80 (m, 5H), 1,30-1,40 ppm (m, 1H). Елементний аналіз для C<sub>25</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1,00моль HCl · 1,00моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 59,57; H, 6,00; N, 8,34; Виявлено: C, 59,36; H, 5,82; N, 8,24.

## Приклад 25



5-(3-Морфолін-4-іл-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

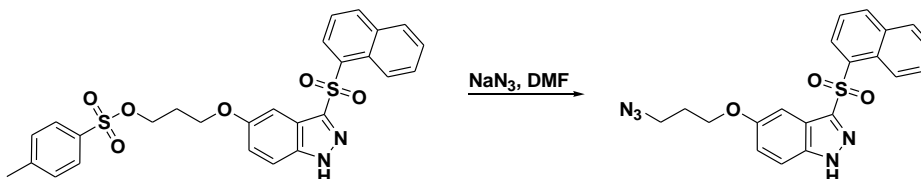
Розчин 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,080мг, 0,15ммоль) та морфоліну (0,45-0,75ммоль) у THF (10мл) перемішували при 90°C протягом приблизно 2 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розчиняли в етилацетаті і двічі промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували над безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,5% гідроксиду амонію/5,0% метанолу в хлороформі. Одержували 5-(3-морфолін-4-іл-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол у вигляді світло-жовтої твердої речовини (74,4мг, 100%). Цей продукт

розчиняли у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Концентрування й висушування in vacuo при 83°C протягом 24 годин забезпечували на виході гідрохлорид у вигляді жовтої піни (74,5мг, 100%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 452. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,15 (s, 1H), 10,56-10,62 (br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,66Гц), 8,52 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,65 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,32Гц), 7,07-7,10 (m, 1H), 4,10 (t, 2H, J=5,86Гц), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,71-3,77 (m, 2H), 3,43-3,46 (m, 2H), 2,99-3,15 (m, 2H), 2,14-2,22 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S · 1,00моль HCl · 1,30моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 56,36; H, 5,36; N, 8,22; Виявлено: C, 56,05; H, 5,65; N, 8,09.

## Приклад 26

3-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-пропіламін

## Етап 1

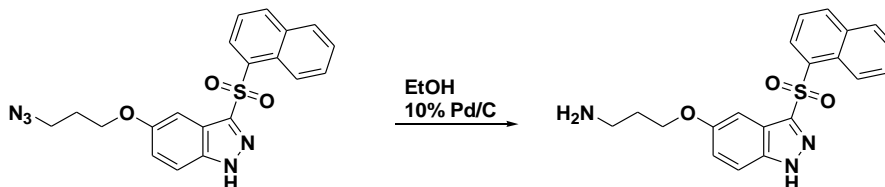


5-(3-Азидо-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

Азид натрію (0,425г, 6,54ммоль) додавали до розчину 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-пропілового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (1,16г, 2,16ммоль) у DMF (20мл). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 15 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури виливали у надлишкову кількість води і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали 10% розчином хлориду амонію/води, водою та сольовим розчином. Висушували без-

водним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й висушували при 73°C in vacuo протягом 45 хвилин для одержання на виході 5-(3-азидо-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол у вигляді бурштинової смоли (0,770г, 87,7%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) m/z 406. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,05 (br, 1H), 8,64-8,68 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H, J=7,42Гц та 1,16Гц), 8,25-8,28 (m, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 3H), 7,26 (d, 1H, J=2,08Гц), 7,08 (dd, 1H, J=9,16Гц та 2,32Гц), 4,06 (t, 2H, J=6,14Гц), 3,49-3,52 (m, 2H), 1,96-1,99 ppm (m, 2H).

## Етап 2



3-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-пропіламін

5-(3-Азидо-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол (0,763г, 1,87ммоль) розчиняли у гарячому етанолі (125мл). Додавали 10% паладій на вугіллі (0,16г) і реакційну суміш

збовтували й гідрогенізували на апараті Парра протягом 2 годин, початковий тиск 51 psi. Додавали додатковий 10% паладій на вугіллі (0,32г) і реакційну суміш знову гідрогенізували на апараті Парра протягом 2 годин. Потім фільтрували над целітом і концентрували. Залишок очищали шля-



хом флеш-хроматографії з 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі. Продукт піддавали подальшому очищенню шляхом HPLC з використанням градієнта хлороформу/метанолу в гептані/TFA. В результаті одержували 3-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-пропіламін у вигляді світло-жовтої піни (0,229г, 32,1%). Додавали метанол та етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували при 83°C in vacuo протягом 12 годин для одержання на виході гідрохлориду у вигляді жовтуватої піни (0,235г). Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 380. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,15 (s, 1H), 8,75 (d, 1H,

J=8,67Гц), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,86 (s, br, 3H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,54-7,64 (m, 3H), 7,29 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,08-7,11 (m, 1H), 4,09 (t, 2H, J=6,10Гц), 2,94-2,99 (m, 2H), 2,00-2,07 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 1,00моль HCl·0,40моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 56,51; H, 4,93; N, 9,88; Виявлено: C, 56,21; H, 5,12; N, 9,56.

Приклад 27

Диметил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

#### Етап 1

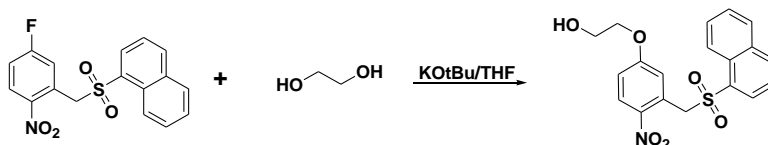


1-(5-Фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл)-нафталін

До охолодженої суміші 1-хлорметансульфоніл-нафталіну (21,7г, 90,1ммоль) та 1-фторо-4-нітробензолу (9,6мл, 90ммоль) у сухому THF (220мл) по краплях додавали 1,0М трет-бутоксид калію у THF (193мл, 193ммоль). Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години 10 хвилин. Після цього додавали кристалічну оцтову кислоту (17мл, 300ммоль). Реакційну суміш концентрували й розподіляли між теплим етилацетатом та сольовим розчином. Органічну фазу висушували безводним сульфа-

том магнію, фільтрували й концентрували. Твердий залишок перемішували в етері, фільтрували й висушували при 65°C in vacuo протягом 16 годин. На виході у вигляді бурі/рудуватої твердої речовини (22,2г, 71,4%) одержували 1-(5-фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл)-нафталін: Т.пл.: 155-156°C; Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 344. <sup>1</sup>H ЯМР (300МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,50-8,52 (m, 1H), 8,33 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,06-8,14 (m, 2H), 7,97 (dd, 1H, J=7,32Гц та 1,22Гц), 7,62-7,74 (m, 3H), 7,44-7,48 (m, 1H), 7,23-7,26 (m, 1H), 5,23 ppm (s, 2H). Елементний аналіз для C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>4</sub>S: Розраховано: C, 59,12; H, 3,50; N, 4,06; Виявлено: C, 58,77; H, 3,30; N, 3,92.

#### Етап 2

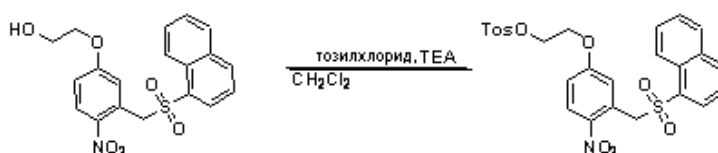


2-[3-(Нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-етанол

Суміш 1-(5-фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл)-нафталіну (14,6г, 42,3ммоль) та етиленгліколю (35мл, 630ммоль) у 1,0N трет-бутоксиді калію у THF (90мл, 90ммоль) піддавали дефлегмації в атмосфері азоту протягом однієї години. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш концентрували. До залишку додавали надлишкову кількість води і суміш виливали у лід/2N хлористоводневу кислоту. Екстрагували етилацетатом і промивали водою та сольовим розчином. Після цього висушували безводним сульфатом магнію,

фільтрували, концентрували і висушували у вакуумі при 80°C протягом 25 хвилин для одержання на виході 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-етанолу у вигляді бурі/смоли (14,3г, 87,2%). Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 386. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,56-8,57 (m, 1H), 8,35 (d, 1H, J=8,24Гц), 8,14-8,15 (m, 1H), 8,00-8,02 (m, 2H), 7,65-7,75 (m, 3H), 7,11-7,13 (m, 1H), 6,89 (d, 1H, J=2,90Гц), 5,27 (s, 2H), 4,92 (t, 1H, J=5,49Гц), 3,93-3,95 (m, 2H), 3,67 ppm (dd, 2H, J=9,91Гц та 5,34Гц). Елементний аналіз для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>6</sub>S · 0,25моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 58,23; H, 4,50; N, 3,57; Виявлено: C, 57,83; H, 4,25; N, 3,50.

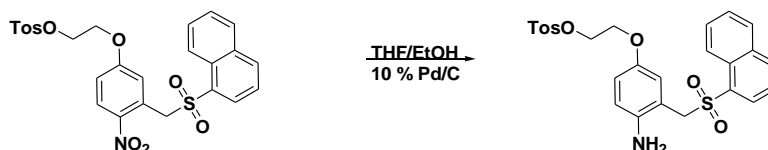
#### Етап 3



2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-етанолу (14,3г, 36,9ммоль), р-толуолсульфонілхлориду (14,9г, 78,2ммоль) та триетиламіну (23мл, 170ммоль) у метиленхлориді (400мл) перемішували в атмосфері азоту при навколишній температурі протягом 2 годин 45 хвилин. Реакційну суміш після цього концентрували і розподіляли між метиленхлоридом та водним бікарбонатом натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрува-

#### Етап 4



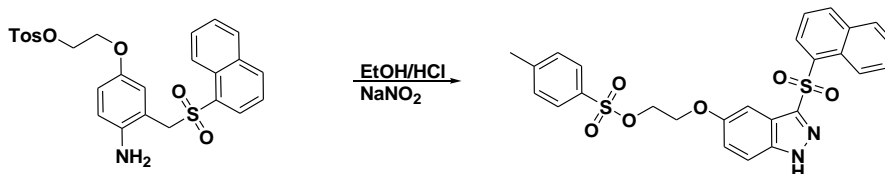
2-[4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-фенокси]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Етанол (180мл) та 10% паладій на вугіллі (5,2г) додавали до гарячого розчину 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (11,5г, 21,2ммоль) у THF (180мл). Цю суміш збовтували на апараті Парра для гідрогенізації протягом 5 годин, з початковим тиском 47 psi. Потім фільтрували над целітом, концентрували й вису-

ли. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 25-75% етилацетату в гексані та 100% етилацетату. Висушування протягом 25 хвилин у вакуумі при 80°C забезпечувало на виході 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-фенокси]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді твердої речовини іржавого кольору (15,7г, 78,5%). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 542. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,53 (dd, 1H, J=8,18Гц та 1,10Гц), 8,31 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,09-8,11 (m, 1H), 7,94-7,99 (m, 2H), 7,62-7,75 (m, 5H), 7,42 (d, 2H, J=7,93Гц), 6,98 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,93Гц), 6,80 (d, 1H, J=2,81Гц), 5,20 (s, 2H), 4,28-4,30 (m, 2H), 4,10-4,12 (m, 2H), 2,37 ppm (s, 3H).

шували у вакуумі при 80°C протягом 30 хвилин для одержання 2-[4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-фенокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді темно-бурої смоли (9,5г, 88,0%). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 512. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,61 (d, 1H, J=8,41Гц), 8,25 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,08 (m, 2H), 7,59-7,75 (m, 5H), 7,43 (d, 2H, J=7,93Гц), 6,49-6,53 (m, 2H), 6,11 (d, 1H, J=2,68Гц), 4,65-4,77 (br, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,09-4,11 (m, 2H), 3,63-3,65 (m, 2H), 2,38 ppm (s, 3H).

#### Етап 5

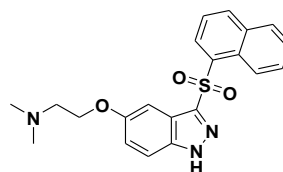
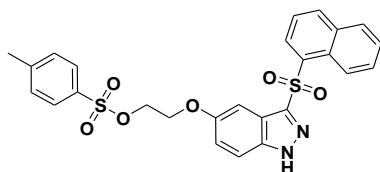


2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокс]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Етанол (430мл) двома порціями та 1N хлористоводневу кислоту (200мл) додавали до 2-[4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-фенокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (6,5г, 13ммоль). Після цього до реакційної суміші додавали розчин нітриту натрію (1,5г, 22ммоль) у воді. Реакційну суміш нагрівали для сприяння розчинності. Після перемішування при навколишній температурі протягом 2 годин додавали твердий карбонат натрію до основного рівня pH. Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі протягом однієї години. Після цього її піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між водою та етилацетатом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували без-

водним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 2% метанолу в хлороформі. Висушування при 63°C in vacuo забезпечувало на виході 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокс]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді темно-жовтої піни (3,9г, 59%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 523. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,09 (s, 1H), 8,76 (d, 1H, J=8,78Гц), 8,52-8,55 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,64-7,74 (m, 3H), 7,55-7,63 (m, 2H), 7,50 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,27 (d, 2H, J=8,05Гц), 7,14 (d, 1H, J=2,20Гц), 6,94 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,44Гц), 4,32-4,34 (m, 2H), 4,18-4,20 (m, 2H), 2,25 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: Розраховано: C, 59,76; H, 4,24; N, 5,36; Виявлено: C, 59,69; H, 4,28; N, 5,14.

## Етап 6

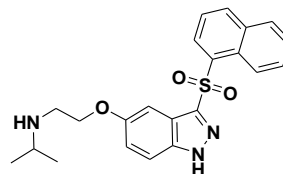
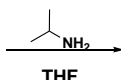
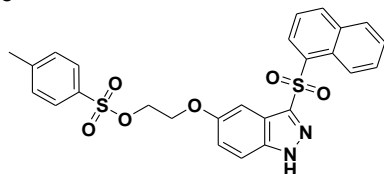


Диметил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,382г, 0,731ммоль) у 2,0М диметиламіну у THF (8мл, 16ммоль) перемішували протягом 4 годин при 70°C у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш концентрували й розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C протягом 20 хвилин in vacuo в результаті забезпечувало диметил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-

індазол-5-ілокси]-етил}-амін у вигляді світло-жовтої твердої речовини (0,212г, 73,4%). Додавали метанол, хлороформ та етерний гідрохлорид. Одержаний в результаті розчин концентрували й висушували протягом 15 годин при 78°C in vacuo. Одержували гідрохлорид у вигляді темно-жовтої піни (0,217г). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 396. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,20 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,17Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,15-7,18 (m, 1H), 4,37-4,39 (m, 2H), 3,51 (t, 2H, J=4,76Гц), 2,83 ppm (s, 6H). Елементний аналіз для C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00моль HCl·0,70моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 56,74; H, 5,31; N, 9,45; Виявлено: C, 56,72; H, 5,33; N, 9,06.

## Приклад 28

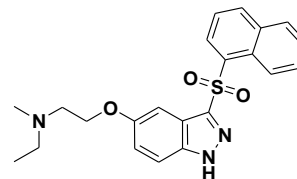
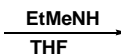
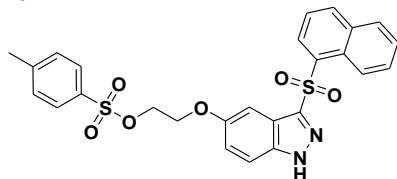


Ізопропіл-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

Розчин з етапу 6 (1,01г, 1,93ммоль) та ізопропіламіну (2,0мл, 23ммоль) у THF (25мл) перемішували протягом 16 годин при 70°C у герметично закритій пробірці. Ще додавали ізопропіламін (2,0мл, 23ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 20 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш концентрували й розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі. Після концентрування й висушування у вакуумі при 72°C

протягом 25 хвилин одержували ізопропіл-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,313г, 39,6%). До цієї сполуки додавали метанол, хлороформ та етерний гідрохлорид. Одержаний в результаті розчин концентрували й висушували протягом 16 годин при 84°C in vacuo. Гідрохлорид мав вигляд світло-бурої піни (0,332г). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 410. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,22 (s, 1H), 8,86 (s, 2H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J=2,32Гц), 7,16 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,44Гц), 4,29-4,32 (m, 2H), 1,25 ppm (d, 6H, J=6,59Гц). Елементний аналіз для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00моль HCl·0,35моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 58,43; H, 5,50; N, 9,29; Виявлено: C, 58,03; H, 5,25; N, 8,94.

## Приклад 29



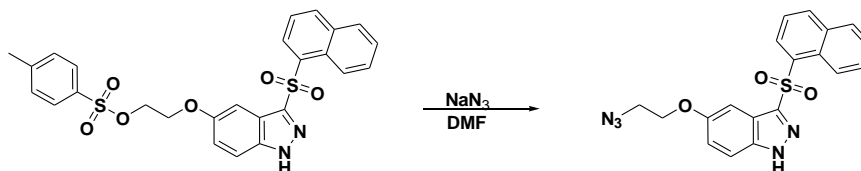
Етил-метил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (1,18г, 2,26ммоль) та етил-

метиламіну (2,0мл, 23ммоль) у THF (20мл) перемішували протягом 16 годин при 70°C у герметично закритій пробірці. Ще додавали етилметиламін (2,0мл, 23ммоль) і реакційну суміш нагрівали до 80°C протягом 20 годин у герметично закритій

пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш концентрували й розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,75% гідроксиду амонію/7,5% метанолу в хлороформі. Висушування у вакуумі при 69°C протягом 20 хвилин забезпечувало на виході етил-метил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін у вигляді темно-жовтої піни (0,409г, 44,2%). Додавали метанол, хлороформ та етерний гідрохлорид. Одержаний в результаті розчин концентрували й висушували протягом 16 годин при 84°C in vacuo. Гідрохлорид одержували у

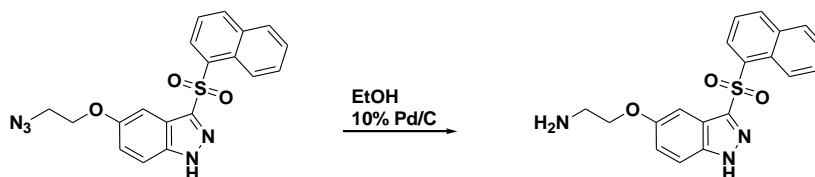
## Етап 1



## 5-(2-Азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол

Азид натрію (0,79г, 12ммоль) додавали до розчину 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (2,06г, 3,94ммоль) у DMF (20мл). Реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 12 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури виливали у надлишкову кількість води і екстрагували етилацетатом. Органічну фазу промивали 10% розчином хлориду амонію/води, водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфа-

## Етап 2



## 2-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етиламін

До 5-(2-азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазолу (1,34г, 3,41ммоль) у гарячому етанолі (210мл) додавали 10% паладій на вугіллі (0,8г). Реакційну суміш гідрогенізували на апараті Парра протягом 1,25 години, початковий тиск 49 psi. Потім фільтрували над целітом і концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 0,5% гідроксиду амонію/5,0% метанолу в хлороформі. Висушування у вакуумі при 63°C протягом 20 хвилин в результаті забезпечувало 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етиламін у вигляді світло-жовтої

вигляді темно-жовтої напівтвердої речовини (0,424г). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 410. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,21 (s, 1H), 10,00-10,01 (s, 1H), 8,74- 8,77 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,73 (dd, 1H, J=8,06Гц та 7,57Гц), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,37 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,15-7,18 (m, 1H), 4,40 (t, 2H, J=5,00Гц), 3,53-3,59 (m, 1H), 3,39-3,49 (m, 1H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,10-3,20 (m, 1H), 2,81 (d, 3H, J=4,88Гц), 1,21-1,25 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00моль HCl·0,30моль H<sub>2</sub>O:

Розраховано: C, 58,54; H, 5,49; N, 9,31;

Виявлено: C, 58,30; H, 5,52; N, 8,91.

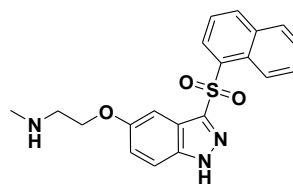
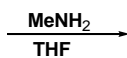
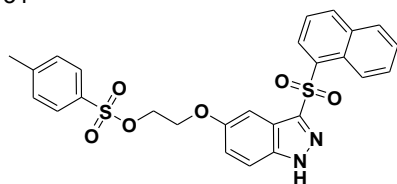
Приклад 30

2-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етиламін

том магнію, фільтрували, концентрували й висушували при 72°C in vacuo протягом 40 хвилин для одержання на виході 5-(2-азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазолу у вигляді бурштинової смоли/піни (1,34г, 86,5%). Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) m/z 392. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,78 (d, 1H, J=8,70Гц), 8,56 (dd, 1H, J=7,43Гц та 1,16Гц), 8,29 (d, 1H, J=8,35Гц), 8,06 (d, 1H, J=7,66Гц), 7,72-7,76 (m, 1H), 7,57-7,67 (m, 3H), 7,31 (d, 1H, J=2,32Гц), 7,12 (dd, 1H, J=9,16Гц та 2,32Гц), 4,22-4,24 (m, 2H), 3,67-3,69 ppm (m, 2H).

піни (0,775г, 57,0%). Додавали метанол та етерний гідрохлорид. Висушування in vacuo протягом 16 годин 68°C забезпечувало на виході гідрохлорид у вигляді жовтої піни (0,825г). Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>-</sup>) m/z 366. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,22 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,66Гц), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,10 (s, br, 3H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,33 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,13-7,16 (m, 1H), 4,21 (t, 2H, J=5,00Гц), 3,23 ppm (s, 2H). Елементний аналіз для C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00моль HCl·0,55моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 55,15; H, 4,65; N, 10,15; Виявлено: C, 55,54; H, 4,90; N, 10,12.

## Приклад 31

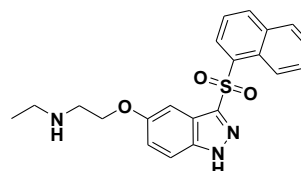
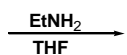
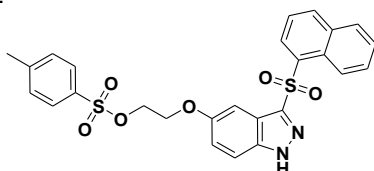


Метил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) у 2,0М метиламіну у THF (10мл, 20ммоль) перемішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розчиняли у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Су-

міш концентрували й висушували протягом приблизно 16 годин при 70°C in vacuo для одержання метил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін гідрохлориду у вигляді блідо-жовтої піни (100мг, 62,5%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 380. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,21 (br, s, 1H), 8,85-8,91 (s, 2H), 8,74-8,75 (m, 1H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,56-7,64 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,14-7,17 (m, 1H), 4,27-4,30 (m, 2H), 3,32-3,34 (m, 2H), 2,61 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00моль HCl 1,40 H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 54,21; H, 5,19; N, 9,48; Виявлено: C, 54,31; H, 4,80; N, 9,10.

## Приклад 32

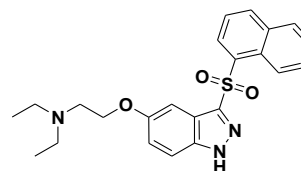
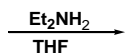
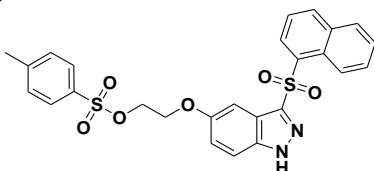


Етил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) у 2,0М етиламіну (10мл, 20ммоль) перемішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розчиняли

у метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 16 годин у вакуумі при 70°C для одержання етил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін гідрохлориду у вигляді блідо-жовтої піни (30мг, 18,2%). Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 394. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,18 (s, 1H), 8,75 (d, 3H, J=8,54Гц), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,17Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,16 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,26-4,29 (m, 2H), 3,31-3,34 (m, 2H), 3,01-3,05 (s, br, 2H), 1,18-1,21 ppm (m, 3H).

## Приклад 33



Діетил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

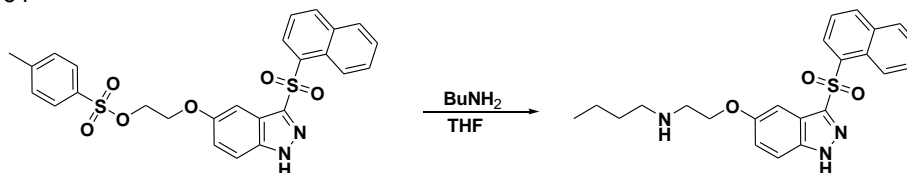
Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) та діетиламіну (1,1-1,5ммоль) у THF (10мл) перемішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним су-

льфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розчиняли у метиленхлориді та метанолі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 67°C протягом 16 годин для одержання діетил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін гідрохлориду у вигляді кремової піни (148мг, 84,1%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 422. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,20 (s, 1H), 9,91 (s, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,54Гц), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,36 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,15 (dd,

1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,39 (t, 2H, J=4,39Гц), 3,51 (d, br, 2H, J=3,91Гц), 3,12-3,24 (m, 4H), 1,23 ppm (t, 6H, J=7,20Гц). Елементний аналіз для

C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00моль HCl:0,80моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 58,23; H, 5,86; N, 8,86; Виявлено: C, 57,92; H, 5,52; N, 8,59.

#### Приклад 34

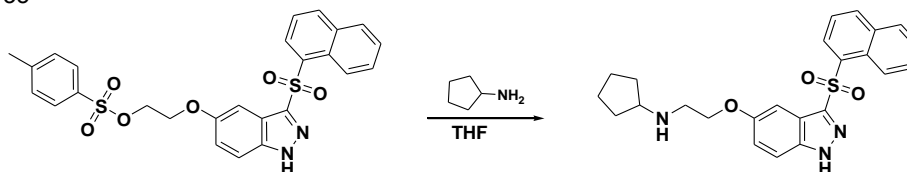


Бутил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) та бутиламіну (1,1-1,5ммоль) у THF (10мл) перемішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розчиняли у метиленхлориді та метанолі і дода-

вали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 16 годин у вакуумі при 67°C для одержання бутил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін гідрохлориду у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (166мг, 94,3%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 422. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,74-8,76 (m, 1H), 8,51- 8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,16 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,22Гц), 4,28-4,30 (m, 2H), 3,32-3,35 (m, 2H), 2,93-2,97 (m, 2H), 1,55-1,63 (m, 2H), 1,27-1,36 (m, 2H), 0,85-0,89 ppm (m, 3H).

#### Приклад 35

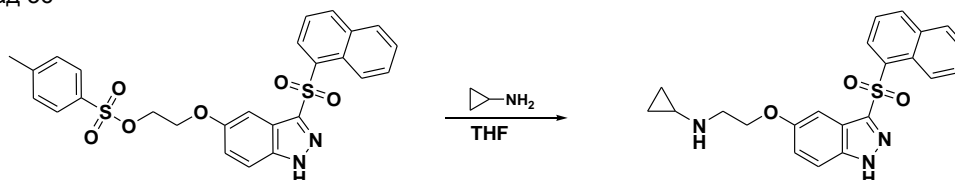


Циклопентил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) та циклопентиламіну (1,1-1,5ммоль) у THF (10мл) перемішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розчиняли у метиленхлориді та метанолі і додавали етерний гідрохлорид. Суміш концент-

рували й висушували у вакуумі при 67°C протягом 17 годин для одержання циклопентил-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін гідрохлориду у вигляді бурого піни (148мг, 81,8%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 436. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,20 (s, 1H), 8,89-8,93 (s, br, 2H), 8,74- 8,76 (m, 1H), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,28 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J=2,32Гц), 7,15-7,18 (m, 1H), 4,28-4,30 (m, 2H), 3,51-3,57 (m, 1H), 3,32-3,36 (m, 2H), 1,93-2,00 (m, 2H), 1,44-1,73 ppm (m, 6H). Елементний аналіз для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl :0,70моль HCl: Розраховано: C, 59,48; H, 5,70; N, 8,67; Виявлено: C, 59,67; H, 5,86; N, 8,32.

#### Приклад 36



Циклопропіл-{2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

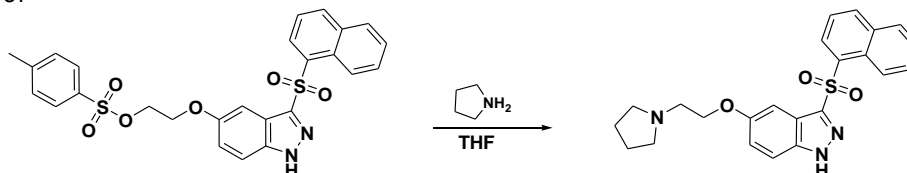
Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) та циклопропіламіну (1,1-1,5ммоль) у THF (10мл) пере-

мішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним

сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розчиняли у метанолі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 70°C протягом 16 годин для одержання циклопропіл-2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил-амін гідрохлориду у вигляді жовтої піни (58мг, 34%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 406. <sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,20 (s, 1H), 9,19 (s, br, 2H), 8,74-8,76 (m, 1H),

8,52 (dd, 1H, J=7,45Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,34 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,16 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,30-4,33 (m, 2H), 3,43 (br, s, 2H), 2,76-2,77 (m, 1H), 0,84-0,88 (m, 2H), 0,71-0,76 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 1,00 HCl: Розраховано: C, 58,11; H, 5,14; N, 9,24; Виявлено: C, 57,83; H, 4,81; N, 8,91.

#### Приклад 37

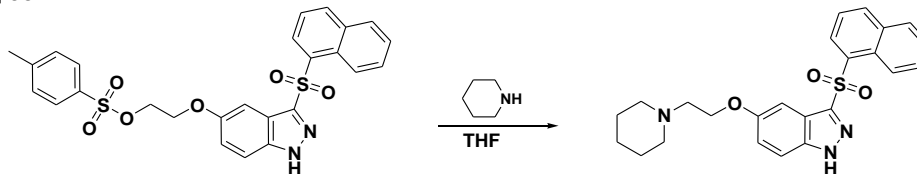


3-(Нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-ілетокси)-1H-індазол

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) та піролідину (1,1-1,5ммоль) у THF (10мл) перемішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Її

розчиняли у метанолі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 67°C протягом 20 годин для одержання 3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-ілетокси)-1H-індазол гідрохлориду у вигляді світло-бурої піни (97,8мг, 55,9%); Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 420. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,19 (s, 1H), 10,26-10,29 (br, 1H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,53 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 3H), 7,36 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,16-7,19 (m, 1H), 4,36-4,38 (m, 2H), 3,58 (s, br, 4H), 3,06-3,19 (s, br, 2H), 1,81-2,05 ppm (br, m, 4H).

#### Приклад 38

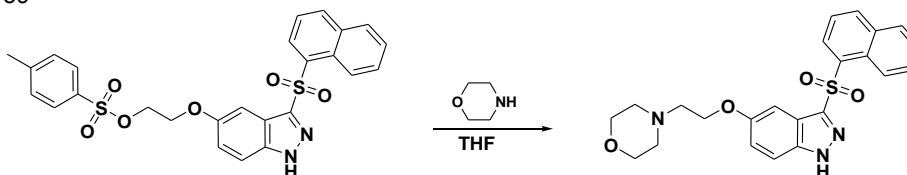


3-(Нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) та піперидину (1,1-1,5ммоль) у THF (10мл) перемішували у герметично закритій пробірці протягом приблизно 16 годин при 70°C. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Розчиняли у метанолі та хлороформі, концентрували й висушували у вакуумі

при 70°C протягом 16 годин для одержання 3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піперидин-1-ілетокси)-1H-індазол гідрохлориду у вигляді блідо-жовтої піни (106мг, 58,6%). Мас-спектр (-EI, [M-H]<sup>+</sup>) m/z 434. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ14,18 (s, 1H), 9,77-9,84 (br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,78Гц), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,35 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,15 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,40-4,41 (m, 2H), 3,44-3,50 (m, 3H), 2,90-3,06 (m, 2H), 1,61-1,76 (m, 5H), 1,31-1,41 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>S 1,00 HCl: Розраховано: C, 59,48; H, 5,70; N, 8,67; Виявлено: C, 59,22; H, 5,63; N, 8,30.

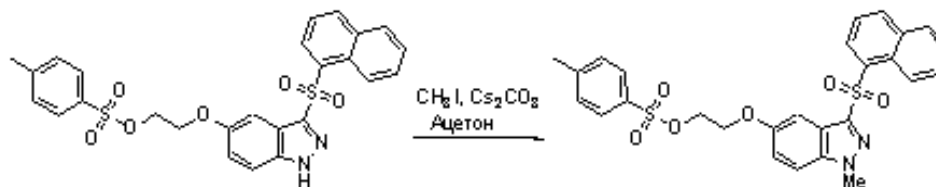
#### Приклад 39



5-(2-Морфолін-4-іл-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

Розчин 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (200мг, 0,383ммоль) та морфоліну (1,1-1,5ммоль) у THF (10мл) перемішували при 70°C протягом 2-3 годин у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розтирали з етером та етилацетатом. Утворену в результаті тверду речовину після цього розчиняли в етилацетаті і промивали водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували. Залишок розчиняли у метиленхлориді та метанолі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 67°C

#### Етап 1



2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Метилйодид (0,06мл, 0,96ммоль) додавали до охолодженої суміші 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,401г, 0,767ммоль) та карбонату цезію (0,29г, 0,89ммоль) в ацетоні (10мл). Реакційну суміш перемішували при навколишній температурі в атмосфері азоту протягом 3 годин. Після цього розподіляли між етилацетатом та водою. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтру-

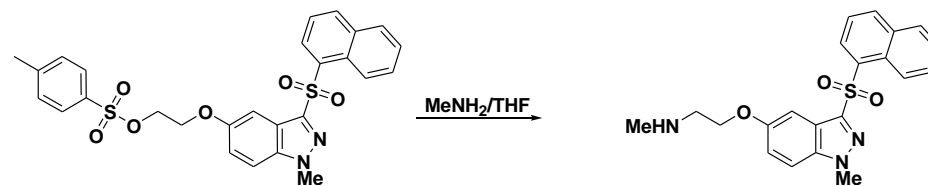
протягом 17 годин для одержання 5-(2-морфолін-4-іл-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол гідрохлориду у вигляді світло-бурої напівтвердої речовини (0,176г, 96,7%); Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  438.  $^1H$  ЯМР (500МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 14,19 (s, 1H), 10,61-10,66 (br, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,52 (dd, 1H,  $J=7,44$ Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H,  $J=8,29$ Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,56-7,65 (m, 3H), 7,36 (d, 1H,  $J=1,40$ Гц), 7,15-7,17 (dd, 1H,  $J=9,15$ Гц та 2,32Гц), 4,44 (s, br, 2H), 3,93-3,96 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 2H), 3,42-3,69 (m, 4H), 3,12-3,23 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для  $C_{23}H_{23}N_3O_4S$ : 1,00 HCl: 0,50ммоль HCl: Розраховано: C, 57,20; H, 5,22; N, 8,70; Виявлено: C, 57,28; H, 5,24; N, 8,45.

#### Приклад 40

Метил-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

вали й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 25-40% етилацетату в гексані, 100% хлороформу та 1% метанолу в хлороформі. Висушування при 65°C in vacuo забезпечувало на виході 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилловий естер толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді темно-жовтої піни (0,224г, 54,4%).  $^1H$  ЯМР (400МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8,27 (d, 1H,  $J=8,54$ Гц), 8,55 (dd, 1H,  $J=7,42$ Гц та 1,16Гц), 8,30 (d, 1H,  $J=8,35$ Гц), 8,05-8,07 (m, 1H), 7,72-7,76 (m, 3H), 7,60-7,70 (m, 3H), 7,31 (d, 2H,  $J=8,01$ Гц), 7,18 (d, 1H,  $J=2,20$ Гц), 7,00-7,03 (m, 1H), 4,35-4,37 (m, 2H), 4,22-4,24 (m, 2H), 4,07 (s, 3H), 2,28 ppm (s, 3H).

#### Етап 2



Метил-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-амін

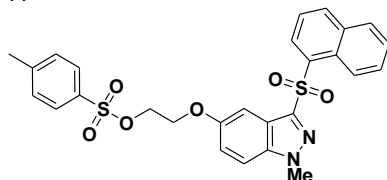
Розчин 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,351г, 0,654ммоль) у 2,0М метиламіну у THF (10мл, 20ммоль) нагрівали й перемішували у герметично закритій пробірці при 78°C протягом 1 години 40 хвилин. Додавали додатковий метиламін у THF (2,0мл, 4,0ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 16,5 години у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розподіляли між етилацетатом та вод-

ним розчином бікарбонату натрію. Промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й висушували при 80°C in vacuo протягом 20 хвилин, одержуючи в результаті метил-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-амін у вигляді жовтої смоли (0,198г, 76,4%). Розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Тверду речовину фільтрували й висушували при 83°C in vacuo протягом 25 годин. Одержували темно-жовту тверду речовину (0,156г): Т.пл.: 272-4°C(dec.); Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ )  $m/z$  396.  $^1H$  ЯМР (500МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8,89 (s, br, 2H), 8,73-8,75 (m, 1H), 8,50-8,52 (M,



1H), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J=2,07Гц), 7,19-7,22 (m, 1H), 4,29-4,31 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,34 (t, 2H, J=4,39Гц), 2,62 ppm (s, 3H). Елемент-

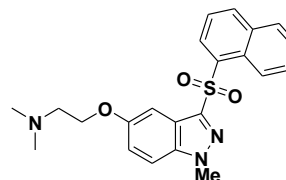
#### Приклад 41



Диметил-2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил]-амін

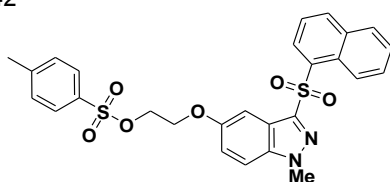
Розчин 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,39г, 0,73ммоль) у 2,0М диметиламіну у THF (10мл, 20ммоль) перемішували протягом 16,5 години при 80°C у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Залишок розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й висушували при 80°C in vacuo протягом 35 хви-

ний аналіз для  $C_{21}H_{21}N_3O_3S \cdot 1,00$ моль  $HCl \cdot 0,60$ моль  $H_2O$ : Розраховано: C, 56,97; H, 5,28; N, 9,49; Виявлено: C, 56,91; H, 5,27; N, 9,14.



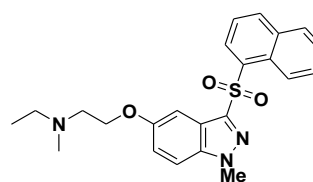
лин для одержання диметил-2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил]-аміну у вигляді світлої буро-оранжевої напівтвердої речовини (0,257г, 86,2%). Розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 25 годин при 83°C in vacuo для одержання гідрохлориду у вигляді темно-жовтої піни (0,254г). Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ ) m/z 410,  $^1H$  ЯМР (500МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 10,25 (s, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,51 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,39 (d, 1H, J=2,08Гц), 7,22 (dd, 1H, J=9,28Гц та 2,32Гц), 4,39-4,42 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,50-3,52 (m, 2H), 2,83 ppm (s, 6H).

#### Приклад 42



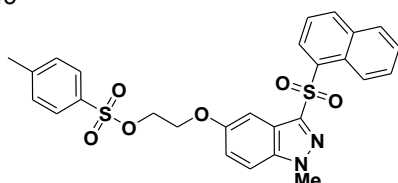
Етил-метил-2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил]-амін

Розчин 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,398г, 0,742ммоль) та етилметиламіну (2,0мл, 23ммоль) у THF (10мл) перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 16,5 години. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Залишок розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й висушували при 80°C in vacuo протягом 20 хви-



лин для одержання етил-метил-2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил]-аміну у вигляді світло-бурої смоли (0,227г, 72,3%). Його розчиняли у хлороформі і додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 25 годин при 83°C in vacuo для одержання гідрохлориду у вигляді темно-жовтої піни (0,254г); Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ ) m/z 424.  $^1H$  ЯМР (500МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 10,26-10,27 (s, br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,66Гц), 8,50-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,17Гц), 8,04 (d, 1H, J=7,56Гц), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,38 (d, 1H, J=2,19 H), 7,22 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,32Гц), 4,43 (t, 2H, J=4,88Гц), 4,05 (s, 3H), 3,40-3,60 (m, 3H), 3,10-3,20 (br, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,22-1,26 ppm (m, 3H).

#### Приклад 43



Діетил-2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил]-амін

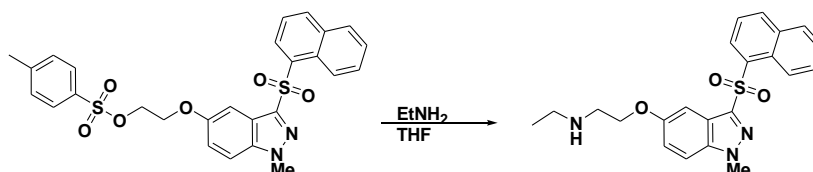
Розчин 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-

1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,385г, 0,717ммоль) та діетиламіну (2,0мл, 19ммоль) у THF (10мл) перемі-

шували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 16,5 години. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Залишок розподіляли між хлороформом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й висушували при 80°C in vacuo протягом 20 хвилин для одержання діетил-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-аміну у вигляді прозорої бурштинової смо-

ли (0,269г, 85,7%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 25 годин при 83°C in vacuo для одержання гідрохлориду у вигляді бурої піни (0,253г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 438. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ10,11-10,12 (br, 1H), 8,74 (d, 1H, J=8,66Гц), 8,50-8,52 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,21 (dd, 1H, J=9,27Гц та 2,32Гц), 4,41-4,43 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,49-3,52 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 4H), 1,22-1,25 ppm (m, 6H).

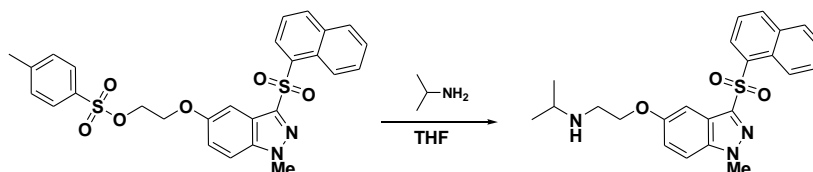
#### Приклад 44



Етил-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-амін  
Розчин 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,413г, 0,770ммоль) та 2,0М етиламіну у THF (10мл, 20ммоль) у THF (10мл) перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 16,5 години. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Залишок розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й висушували при 80°C in vacuo протягом 20 хвилин для одержання етил-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-

етил}-аміну у вигляді темної жовтої твердої речовини (0,292г, 92,7%). Його розчиняли у хлороформі та метанолі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 25 годин при 83°C in vacuo для одержання гідрохлориду у вигляді бежевої твердої речовини (0,227г) MP 276-7°C dec.; Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 410. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,95 (s, br, 2H), 8,75 (d, 1H, J=8,79Гц), 8,52 (dd, 1H, J=7,45Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,04 (d, 1H, J=7,57Гц), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J=2,07Гц), 7,22 (dd, 1H, J=9,15Гц та 2,31Гц), 4,30-4,33 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,33-3,34 (m, 2H), 2,99-3,05 (m, 2H), 1,19-1,23 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00моль HCl·0,40моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 58,31; H, 5,52; N, 9,27; Виявлено: C, 58,62; H, 5,54; N, 9,11.

#### Приклад 45



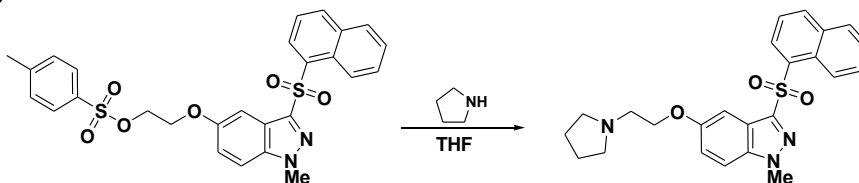
Ізопропіл-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-амін  
Розчин 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,433г, 0,807ммоль) та ізопропіламіну (1,0мл, 12ммоль) у THF (10мл) перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 15 годин. Додавали додатковий ізопропіламін (1,0мл, 12ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 21 години. Залишки для охолодження до кімнатної температури і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 0,25% гід-

роксиду амонію/2,5% метанолу в хлороформі. Висушування при 63°C in vacuo протягом 30 хвилин забезпечувало на виході ізопропіл-{2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-амін у вигляді жовтої напівтвердої речовини (0,198г, 57,9%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Осад фільтрували й висушували при 85°C in vacuo протягом 13 годин для одержання гідрохлориду у вигляді кремової твердої речовини (0,180г): Т.пл.: 274-6°C (dec.); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 424. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,83 (s, br, 2H), 8,74 (d, 1H, J=8,79Гц), 8,51 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,71-7,75 (m, 2H), 7,56-7,66 (m, 2H), 7,36 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,20-7,23 (m, 1H), 4,30-4,33 (m, 2H), 4,06 (s, 3H), 3,30-3,38 (m, 3H), 1,25 ppm (d, 6H),

J=6,46Гц). Елементний аналіз для  $C_{23}H_{25}N_3O_3S \cdot 1,00\text{моль } HCl \cdot 0,10\text{моль } H_2O$ : Розра-

ховано: C, 59,82; H, 5,72; N, 9,10; Виявлено: C, 59,53; H, 5,66; N, 9,06.

#### Приклад 46



1-Метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-1Н-індазол

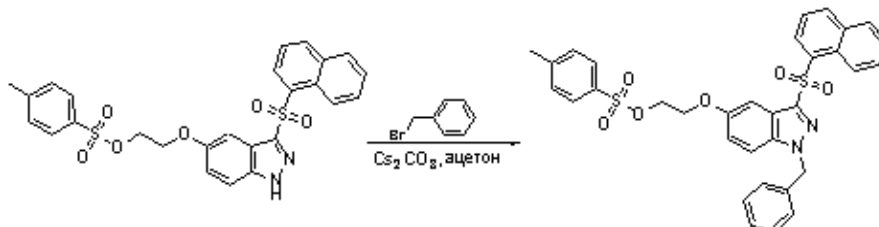
Розчин 2-[1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,421г, 0,785ммоль) та піролідину (1,0мл, 12ммоль) у THF (10мл) перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 15 годин. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 0,25% гідроксиду амонію/2,5% метанолу в хлороформі. Висушування при 68°C in vacuo протягом 1 години в результаті забезпечувало 1-метил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-1Н-індазол у вигляді світло-бурої напів-

вердої речовини (0,159г, 46,5%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Осад фільтрували, розчиняли у метанолі і концентрували. Висушування при 85°C in vacuo протягом 13 годин забезпечувало на виході гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої напівтвердої речовини (0,156г); Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ ) m/z 436.  $^1H$  ЯМР (500МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 10,60-10,61 (s, br, 1H), 8,75 (d, 1H, J=8,66Гц), 8,51-8,53 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,04 (d, 1H, J=7,93Гц), 7,71-7,74 (m, 2H), 7,56-7,67 (m, 2H), 7,37 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,22-7,25 (m, 1H), 4,39-4,41 (m, 2H), 4,05 (s, 3H), 3,57-3,60 (m, 4H), 3,06-3,14 (m, 2H), 1,95-2,01 (m, 2H), 1,86-1,92 ppm (m, 2H). Елементний аналіз для  $C_{24}H_{25}N_3O_3S \cdot 1,00\text{моль } HCl \cdot 1,00\text{моль } H_2O$ : Розраховано: C, 58,82; H, 5,76; N, 8,58; Виявлено: C, 58,77; H, 6,00; N, 8,47.

#### Приклад 47

{2-[1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил]-етил-метил-амін

#### Етап 1

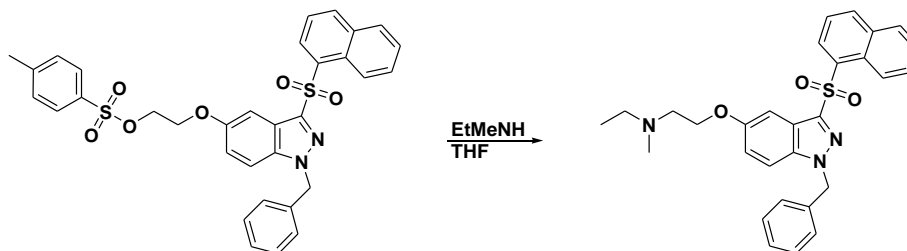


2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилівий естер толуол-4-сульфонової кислоти

Бензилбромід (0,46мл, 3,9ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (1,85г, 3,54ммоль) та карбонату цезію (1,28г, 3,93ммоль) в ацетоні (60мл). Реакційну суміш перемішували в атмосфері азоту при навколишній температурі протягом 1,5 години. Після цього виливали у надлишкову воду й екстрагували хлороформом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 40-50% етилаце-

тату в гексані. Висушування при 80°C in vacuo протягом 30 хвилин забезпечувало на виході 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилівий естер толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді жовтуватої піни (1,39г, 64,1%); Мас-спектр (+EI,  $[M+H]^+$ ) m/z 613.  $^1H$  ЯМР (500МГц, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$ 8,74-8,77 (m, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 8,25-8,27 (m, 1H), 8,01-8,05 (m, 1H), 7,64-7,76 (m, 4H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,25 (d, 2H, J=7,93Гц), 7,10-7,19 (m, 5H), 7,07 (d, 1H, J=2,19Гц), 6,94-6,97 (m, 1H), 5,69 (s, 2H), 4,30-4,32 (m, 2H), 4,14-4,16 (m, 2H), 2,18 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для  $C_{33}H_{28}N_2O_6S_2 \cdot 0,60\text{моль } H_2O$ : Розраховано: C, 63,57; H, 4,72; N, 4,49; Виявлено: C, 63,17; H, 4,63; N, 4,30.

## Етап 2

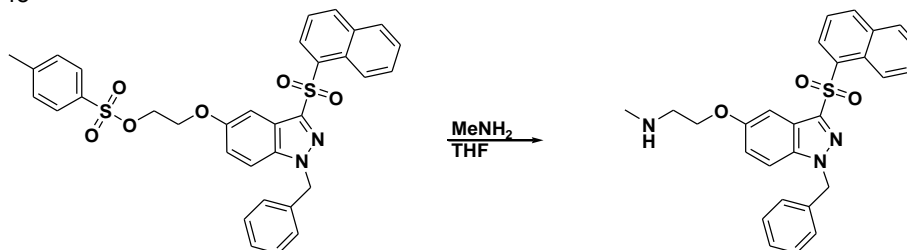


{2-[1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-метил-амін

Розчин 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,363г, 0,592ммоль) та етилметиламіну (2,0мл, 23ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C протягом 2,5 години у герметично закритій пробірці. Після охолодження до навколишньої температури залишок розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 30 хвилин забезпечувало {2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-

метил-аміну у вигляді жовтої піни/смоли (0,241г, 81,4%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували in vacuo протягом 13 годин для одержання на виході гідрохлориду у вигляді темно-жовтої піни (0,242г). Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 500. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,04-10,10 (s, br, 1H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J=9,28Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,55-7,67 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J=2,19Гц), 7,04-7,20 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,33-3,41 (br, 2H), 3,01-3,19 (br, 2H), 2,73 (s, 3H), 1,17-1,21 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sup>+</sup> 1,00моль HCl 1,10моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 62,66; H, 5,84; N, 7,56; Виявлено: C, 62,73; H, 6,19; N, 7,17.

## Приклад 48

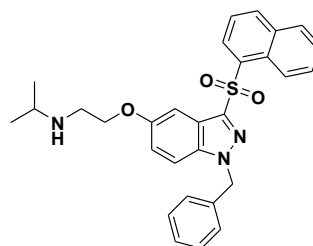
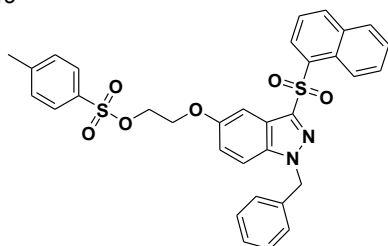


{2-[1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-метил-амін

Розчин 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,476г, 0,777ммоль) у 2,0М метиламін у THF (8,0мл, 16ммоль) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 3 годин. Після охолодження до навколишньої температури та концентрування залишок розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 20 хвилин забезпечувало {2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-

індазол-5-ілокси]-етил}-метил-амін у вигляді прозорої темно-жовтої смоли (0,324г, 88,5%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували при 81°C in vacuo протягом 13 годин. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,330г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 472. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,86 (s, 2H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,27 (d, 1H, J=3,30Гц), 7,09-7,18 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,24-4,27 (m, 2H), 2,59 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для C<sub>27</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S<sub>2</sub>·1,00 HCl 0,55моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 62,61; H, 5,27; N, 8,11; Виявлено: C, 62,23; H, 5,45; N, 7,72.

## Приклад 49

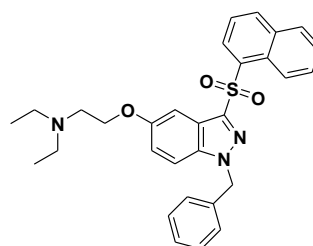
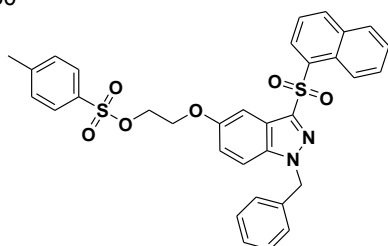


{2-[1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-ізопропіл-амін

Розчин 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,444г, 0,725ммоль) та ізопропіламіну (2,0мл, 23ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 3 годин. Після цього ще додавали ізопропіламін (2,0мл, 23ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 16,5 години. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 20 хвилин забезпечувало {2-[1-бензил-

3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-ізопропіл-амін у вигляді жовтої напівтвердої речовини (0,290г, 80,1%ммоль). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 13 годин у вакуумі при 81°C. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді темно-жовтої піни (0,273г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 500. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,80 (s, 2H), 8,74-8,78 (m, 1H), 8,55 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,01-8,05 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,27 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,09-7,19 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,26-4,28 (m, 2H), 3,31 (s, 3H), 1,23 ppm (d, 6H, J=6,47Гц). Елементний аналіз для C<sub>29</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·0,7моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 63,48; H, 5,77; N, 7,66; Виявлено: C, 63,10; H, 5,67; N, 7,37.

## Приклад 50

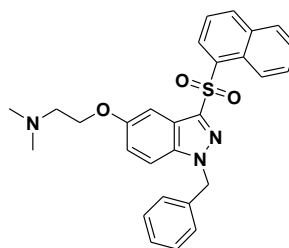
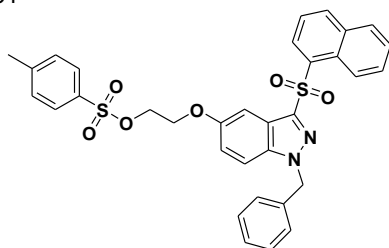


{2-[1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-діетил-амін

Розчин 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,449г, 0,733ммоль) та діетиламіну (2,0мл, 19ммоль) у THF (7,5мл) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 3 годин. Після цього ще додавали діетиламін (2,0мл, 19ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 16,5 години. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 82°C in vacuo протягом 35 хвилин забезпечувало {2-[1-бензил-

3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-діетил-амін у вигляді світлої буро-жовтої напівтвердої речовини (0,365г, 97,1%ммоль). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 13 годин у вакуумі при 81°C. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої напівтвердої речовини (0,332г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 514. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10,15-10,18 (s, 1H), 8,74-8,76 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,26 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,78 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,26 (s, 1H), 7,08-7,19 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,25 (s, br, 2H), 3,39-3,55 (br, s, 2H), 3,15 (br, s, 3H), 1,13-1,19 ppm (s, br, 6H). Елементний аналіз для C<sub>30</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·0,75моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 63,93; H, 5,99; N, 7,46; Виявлено: C, 63,59; H, 5,94; N, 7,23.

## Приклад 51

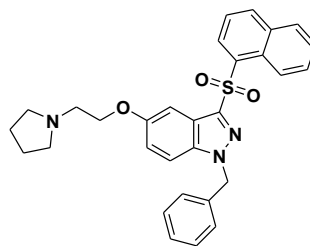
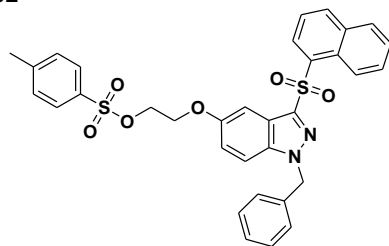


{2-[1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-диметил-амін

Розчин 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,432г, 0,705ммоль) у 2,0М диметиламіну у THF (8,0мл, 16ммоль) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 3 годин. Після певного охолодження реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 20 хвилин забезпечувало {2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-диметил-

амін у вигляді жовтої твердої речовини (0,288г, 84,2%ммоль). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 13 годин у вакуумі при 81°C. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді темно-жовтої піни (0,294г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 486, <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ10,11 (s, 1H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,08-7,19 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,34-4,37 (m, 2H), 3,48 (t, 2H, J=4,76Гц), 2,80 ppm (s, 6H). Елементний аналіз для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·1,55моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 61,15; H, 5,70; N, 7,64; Виявлено: C, 61,33; H, 5,59; N, 7,24.

## Приклад 52

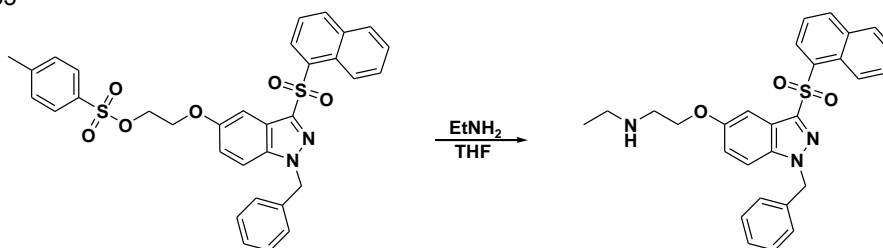


1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-1H-індазол

Розчин 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,379г, 0,619ммоль) та піролідину (1,0мл, 12ммоль) у THF (80мл) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 3 годин. Реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 25 хвилин забезпечувало 1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-1H-індазол у вигляді жовто-

оранжевої твердої речовини (0,259г, 82,0%ммоль). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували протягом 13 годин у вакуумі при 81°C. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді темно-жовтої піни (0,267г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 512. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ10,42 (s, 1H), 8,74-8,77 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J=9,27Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,55-7,65 (m, 2H), 7,28 (d, 1H, J=2,07Гц), 7,08-7,20 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,33-4,36 (m, 2H), 3,54 (br, s, 4H), 3,07 (s, br, 2H), 1,79-2,01 ppm (m, 4H). Елементний аналіз для C<sub>30</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·1,25моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 63,15; H, 5,74; N, 7,36; Виявлено: C, 62,82; H, 5,74; N, 6,99.

## Приклад 53



{2-[1-Бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-амін

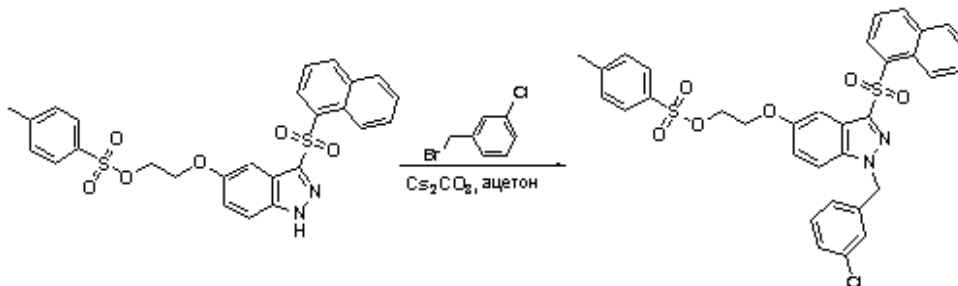
Розчин 2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,430г, 0,702ммоль) та 2,0М етиламін у THF (4,8мл, 9,6ммоль) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 3 годин. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з 5,0-7,5% метанолу в хлороформі і шляхом HPLC з 5-50% (хлороформу/метанолу (8:2)/TEA) у гептані/TEA. В результаті одержували {2-[1-бензил-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-амін у вигляді жовтої

напівтвердої речовини (0,0528г, 15,5%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували і висушували протягом 14 годин при 82°C in vacuo для одержання гідрохлориду у вигляді світло-оранжевої напівтвердої речовини (0,0546г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 486. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,74-8,77 (m, 1H), 8,65-8,72 (br, s, 2H), 8,55 (dd, 1H, J=7,32Гц та 1,22Гц), 8,26-8,28 (m, 1H), 8,03-8,05 (m, 1H), 7,79 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,58-7,65 (m, 2H), 7,27 (d, 1H, J=2,07Гц), 7,09-7,18 (m, 6H), 5,70 (s, 2H), 4,23-4,26 (m, 2H), 3,29-3,32 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 2H), 1,16-1,19 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для C<sub>28</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·0,80моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 62,69; H, 5,56; N, 7,83; Виявлено: C, 62,38; H, 5,38; N, 7,58.

## Приклад 54

{2-[1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етил}-диметил-амін

## Етап 1

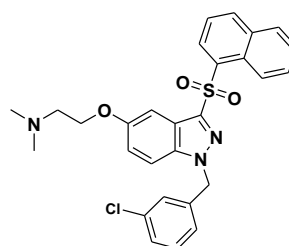
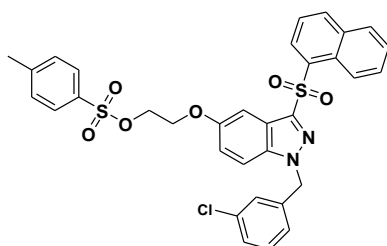


2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти

3-Хлоробензилбромід (0,90мл, 6,8ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 2-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (3,24г, 6,20ммоль) та карбонату цезію (2,21г, 6,78ммоль) в ацетоні (80мл). Суміш перемішували при навколишній температурі в атмосфері азоту протягом 2 годин. Після цього виливали в надлишкову кількість води й екстрагували хлороформом. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом флеш-хроматографії з застосу-

ванням 30-35% етилацетату в гексані. Висушування при 65°C in vacuo протягом 30 хвилин забезпечувало 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілокси]-етиловий естер толуол-4-сульфонової кислоти у вигляді темно-жовтої піни (2,55г, 63,6%); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 647. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,73-8,75 (m, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,01-8,04 (m, 1H), 7,67-7,75 (m, 4H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,17-7,27 (m, 5H), 7,05-7,07 (m, 2H), 6,98 (dd, 1H, J=9,28Гц та 2,32Гц), 5,71 (s, 2H), 4,31-4,33 (m, 2H), 4,15-4,17 (m, 2H), 2,17 ppm (s, 3H). Елементний аналіз для C<sub>33</sub>H<sub>27</sub>ClN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>: Розраховано: C, 61,25; H, 4,21; N, 4,33; Виявлено: C, 60,93; H, 4,22; N, 4,21.

## Етап 2

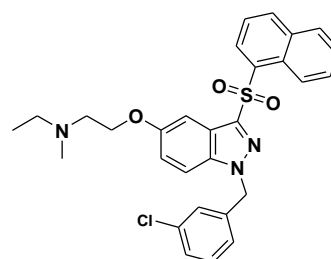
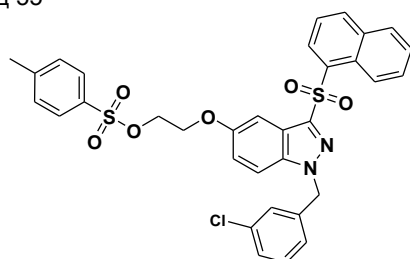


{2-[1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-диметил-амін

Розчин 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,344г, 0,532ммоль) у 2,0М диметиламін у THF (8,0мл, 16,0ммоль) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 20 хви-

лин забезпечувало {2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-диметил-амін у вигляді темно-жовтої смоли (0,261г, 94,6%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 82°C протягом 14 годин. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,252г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 520. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ9,92-9,94 (br, s, 1H), 8,73-8,75 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H, J=7,32Гц та 1,10Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,58-7,64 (m, 2H), 7,31 (d, 1H, J=2,32Гц), 7,15-7,27 (m, 3H), 7,04 (d, 1H, J=7,68Гц), 5,73 (s, 2H), 4,34-4,37 (m, 2H), 3,47-3,49 (m, 2H), 2,81 ppm (s, 6H).

## Приклад 55



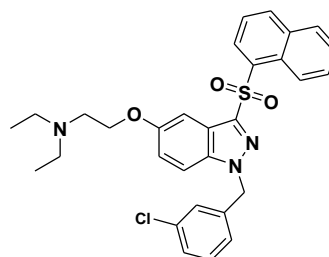
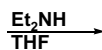
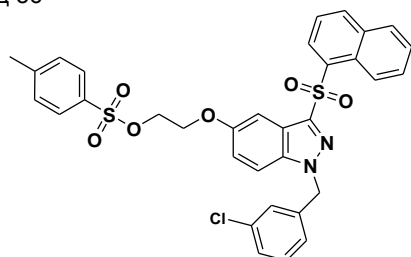
{2-[1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-метил-амін

Розчин 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,350г, 0,541ммоль) та етилметиламіну (1,0мл, 12ммоль) у THF (8мл) перемішували протягом 2 годин у герметично закритій пробірці при 70°C. Додавали додатковий етилметиламін (1,0мл, 12ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушували при 80°C протягом 20 хвилин in vacuo для одержання на виході {2-[1-

(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-метил-аміну у вигляді жовтої напівтвердої речовини (0,268г, 92,7%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Після цього суміш концентрували й висушували у вакуумі при 82°C протягом 14 годин. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,266г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 534. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ9,90-9,93 (s, br, 1H), 8,73-8,75 (m, 1H), 8,54-8,57 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=9,27Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,56-7,63 (m, 2H), 7,30 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,15-7,26 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, J=7,57Гц), 5,73 (s, 2H), 4,36-4,38 (m, 2H), 3,40-3,55 (m, 3H), 3,09-3,14 (br, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,19-1,23 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl: Розраховано: C, 59,64; H, 5,26; N, 7,19; Виявлено: C, 59,24; H, 5,17; N, 6,89.



## Приклад 56

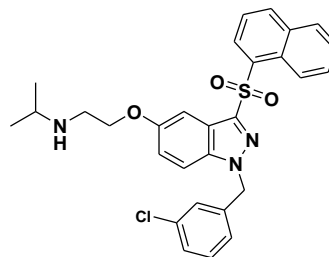
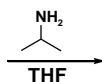
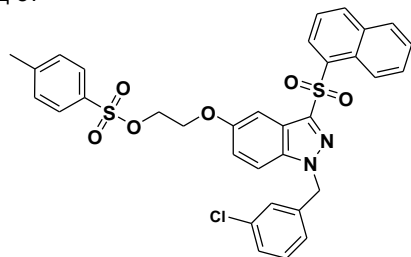


{2-[1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-діетил-амін

Розчин 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,338г, 0,522ммоль) та діетиламіну (1,0мл, 9,7ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Додавали додатковий діетиламін (1,0мл, 9,7ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали третю частину діетиламіну (1,0мл, 9,7ммоль) і перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 30 годин. Реакційну суміш після цього піддавали випарюванню розчинника й розподіляли в етилацетаті та сольовому розчині. Висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування при 80°C in vacuo протягом 20 хви-

лин забезпечувало на виході {2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-діетил-амін у вигляді світло-бурої напівтвердої речовини (0,278г, 97,2%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідроклорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 82°C протягом 14 годин. В результаті одержували гідроклорид у вигляді бурого піни (0,275г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 548. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ9,86-9,88 (s, 1H), 8,72-8,75 (m, 1H), 8,56 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,29 (d, 1H, J=2,20Гц), 7,24-7,26 (m, 1H), 7,15-7,21 (m, 3H), 7,03 (d, 1H, J=7,68Гц), 5,73 (s, 2H), 4,35-4,38 (m, 2H), 3,49 (d, br, 2H, J=4,52Гц), 3,14-3,25 (m, 4H), 1,19-1,23 ppm (m, 6H). Елементний аналіз для C<sub>30</sub>H<sub>30</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl: 0,55ммоль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 60,61; H, 5,44; N, 7,07; Виявлено: C, 60,21; H, 5,44; N, 6,73.

## Приклад 57

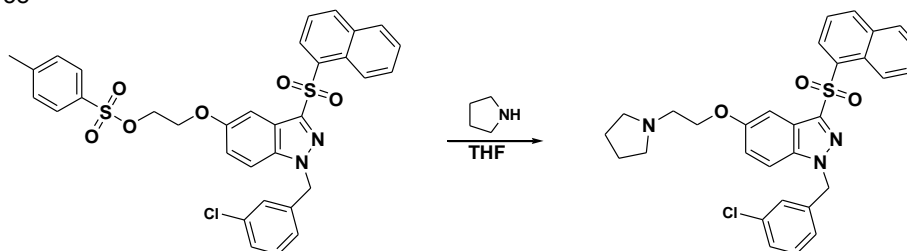


{2-[1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-ізопропіл-амін

Розчин 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,339г, 0,524ммоль) та ізопропіламіну (1,0мл, 12ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Додавали ізопропіламін (1,0мл, 12ммоль) і реакційну суміш перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. До реакційної суміші додавали ізопропіламін (1,0мл, 12ммоль) і перемішували при 80°C у герметично закритій пробірці протягом 30 годин. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника і розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували й висушували in vacuo

протягом 20 хвилин при 80°C для одержання {2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-ізопропіл-аміну у вигляді жовтої твердої речовини (0,280г, 100%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідроклорид. Утворену в результаті тверду речовину фільтрували й висушували при 82°C in vacuo протягом 14 годин. В результаті одержували гідроклорид у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (0,236г); Т.пл.: 206-8°C; Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 534. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,65-8,76 (m, 3H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,17Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=9,27Гц), 7,72 (dd, 1H, J=8,07Гц та 7,57Гц), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J=7,81Гц), 5,73 (s, 2H), 4,27 (t, 2H, J=5,00Гц), 3,31-3,37 (m, 3H), 1,23 ppm (d, 6H, J=6,69Гц). Елементний аналіз для C<sub>29</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl: Розраховано: C, 61,05; H, 5,12; N, 7,36; Виявлено: C, 60,68; H, 5,26; N, 7,14.

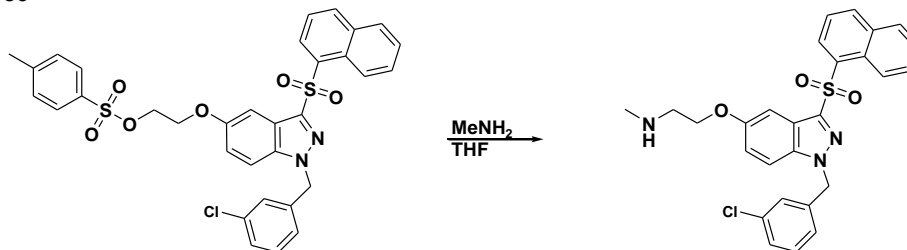
## Приклад 58



1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-іл-етокси)-1Н-індазол  
 Розчин 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,359г, 0,555ммоль) та піролідину (1,0мл, 12ммоль) у THF (8мл) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Після цього розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували, концентрували і висушували у вакуумі при 80°C протягом 20 хвилин для одержання 1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-5-(2-піролідин-1-іл-

етокси)-1Н-індазол у вигляді жовтої напівтвердої речовини (0,266г, 87,8%). Розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували при 82°C in vacuo протягом 14 годин для одержання на виході гідрохлориду у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,205г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 546. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ10,18-10,19 (s, 1H), 8,73-8,75 (m, 1H), 8,55-8,57 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,04 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,15-7,29 (m, 5H), 7,04 (d, 1H, J=7,69Гц), 5,73 (s, 2H), 4,33-4,35 (m, 2H), 3,55 (br, s, 4H), 3,07-3,15 (s, br, 2H), 1,81-2,02 ppm (br, m, 4H), Елементний аналіз для C<sub>30</sub>H<sub>28</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·0,70моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 60,54; H, 5,15; N, 7,06; Виявлено: C, 60,16; H, 5,11; N, 6,74.

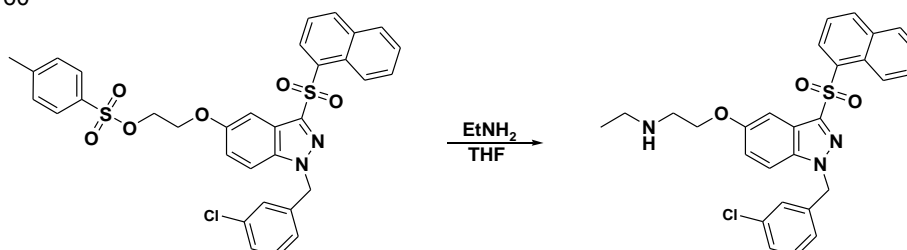
## Приклад 59



{2-[1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-метил-амін  
 Розчин 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,367г, 0,567ммоль) у 2,0М метиламіну у THF (8,0мл, 16ммоль) перемішували при 70°C у герметично закритій пробірці протягом 2 годин. Після охолодження до навколишньої температури реакційну суміш піддавали випарюванню розчинника. Залишок розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу після цього промивали сольовим розчином, висушували безводним сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Залишок очищали шляхом HPLC з 25-60% (хлороформу/метанолу 8:2/TEA) у гептані/TEA. Концентрування та висушування при 60°C in vacuo забезпечували {2-[1-

(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-метил-амін у вигляді світло-жовтої піни (0,190г, 66,2%). Його розчиняли у хлороформі й додавали етерний гідрохлорид. Після цього суміш концентрували й висушували in vacuo протягом 29 годин при 80°C. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді кремової піни (0,206г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 506. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,71-8,76 (m, 3H), 8,54-8,56 (m, 1H), 8,27 (d, 1H, J=8,30Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=9,27Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,57-7,63 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,16-7,20 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J=7,69Гц), 5,73 (s, 2H), 4,24-4,26 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 2,60 ppm (s, 4H). Елементний аналіз для C<sub>27</sub>H<sub>24</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·1,50моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 56,94; H, 4,96; N, 7,38; Виявлено: C, 56,64; H, 4,88; N, 7,06.

## Приклад 60



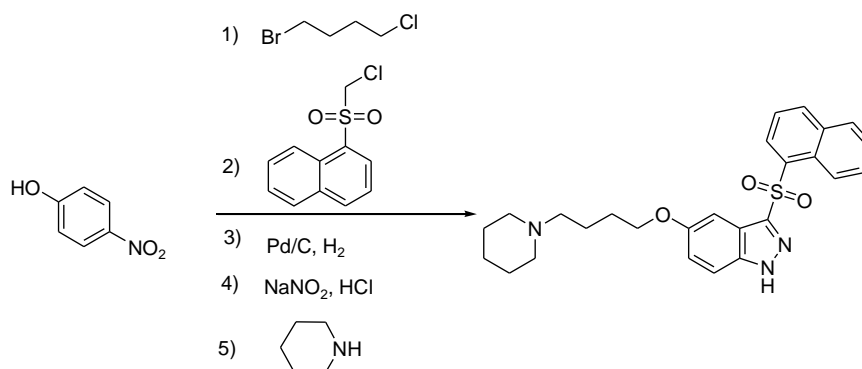
{2-[1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-амін

Розчин 2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етилового естеру толуол-4-сульфонової кислоти (0,415г, 0,641ммоль) у 2,0М етиламіну у THF (8,0мл, 16,0ммоль) перемішували при 70°C протягом 3 годин, а потім при 80°C протягом 19 годин. Реакційну суміш залишали для нагрівання до навколишньої температури і розчинник випарювали. Розподіляли між етилацетатом та водним розчином бікарбонату натрію. Органічну фазу промивали сольовим розчином, висушували сульфатом магнію, фільтрували й концентрували. Висушування у вакуумі при 80°C протягом 20 в результаті забезпечувало {2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-ілокси]-етил}-етил-амін у вигляді оранжевої напівтвердої речовини (0,270г, 81,1%). Його розчиняли у хло-

роформі й додавали етерний гідрохлорид. Суміш концентрували й висушували у вакуумі при 83°C протягом 16 годин. В результаті одержували гідрохлорид у вигляді блідо-оранжевої піни (0,276г); Мас-спектр (+EI, [M+H]<sup>+</sup>) m/z 520. <sup>1</sup>H ЯМР (500МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ8,71-8,77 (m, 3H), 8,55 (dd, 1H, J=7,44Гц та 1,22Гц), 8,27 (d, 1H, J=8,29Гц), 8,02-8,05 (m, 1H), 7,82 (d, 1H, J=9,15Гц), 7,70-7,74 (m, 1H), 7,57-7,64 (m, 2H), 7,24-7,28 (m, 2H), 7,16-7,21 (m, 3H), 7,05 (d, 1H, J=7,56Гц), 5,73 (s, 2H), 4,24-4,27 (m, 2H), 3,30-3,32 (m, 2H), 2,97-3,03 (m, 2H), 1,16-1,20 ppm (m, 3H). Елементний аналіз для C<sub>28</sub>H<sub>26</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S·1,00 HCl·0,60моль H<sub>2</sub>O: Розраховано: C, 59,28; H, 5,01; N, 7,41; Виявлено: C, 58,95; H, 5,06; N, 7,14.

## Приклад 61

3-(1-нафтилсульфоніл)-5-(4-піперидин-1-ілбутокси)-1Н-індазол



## Етап 1

1-(4-Хлоро-бутокси)-4-нітро-бензол

Суміш рага-нітрофенолу (0,83г, 6ммоль), 1-бromo-4-хлоро-бутану (1,23г, 7,2ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,24г, 9ммоль) перемішували у DMF при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30%EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,28г, 5,6ммоль).

## Етап 2

1-[5-(4-Хлоро-бутокси)-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталін

Суміш 1-(4-хлоро-бутокси)-4-нітробензолу (1,28г, 5,6ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-нафталіну (1,6г, 6,72ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмос-

фері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (16,8мл, 16,8ммоль) протягом півгодинного періоду. Температури давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,94г, 4,5ммоль).

## Етап 3

4-(4-Хлоро-бутокси)-2-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніламін

Суміш 1-[5-(4-хлоро-бутокси)-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталіну (1,94г, 4,5ммоль) та 10% Pd/C у THF (20мл), метанолі (20мл) та мурашиній кислоті (5мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 40 lb/in<sup>2</sup> протягом 20 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і

фільтрат розводили EtOAc, промивали водою, висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% EtOAc/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,54г, 3,8ммоль).

## Етап 4

5-(4-Хлоро-бутокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

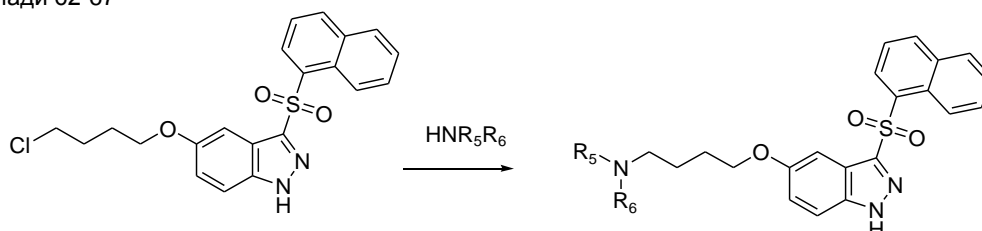
Суміш 4-(4-хлоро-бутокси)-2-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніламіну (1,54г, 3,8ммоль) у THF (7мл) та 4М HCl (15мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,34г, 4,0ммоль) у  $\text{H}_2\text{O}$  (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кре-

мової твердої речовини (1,55г, 3,75ммоль).

## Етап 5

Суміш 5-(4-хлоро-бутокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,065г, 0,12ммоль) та піперидину (0,48ммоль) у DMF (1мл) перемішували в атмосфері азоту при 100°C до наступного дня. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5%  $\text{CH}_3\text{OH}/\text{EtOAc}$ . Очищену сполуку розчиняли у метанолі, додавали 1М HCl в етері (0,1мл, 0,1ммоль) і сполуку висушували для одержання названої сполуки 3-(1-нафтилсульфоніл)-5-(4-піперидин-1-ілбутокси)-1Н-індазолу у формі солі з HCl, MS: ( $\text{ES}^+$ ) 463 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ .

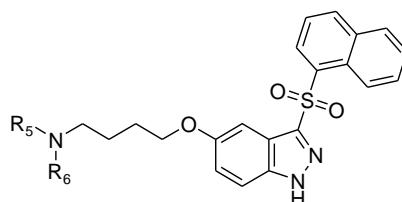
## Приклади 62-67



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 61, Етап 5, і використовуючи відповідний амін, сполуки, показані у Таблиці I,

одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

Таблиця I

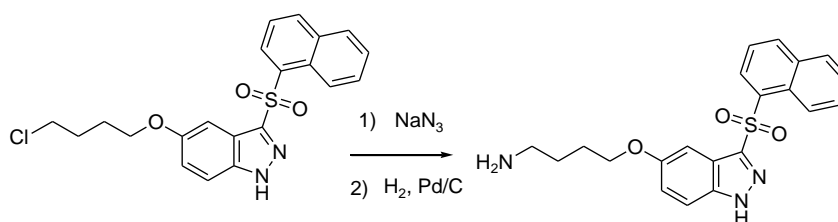


Пр. №	R5	R6	[M+H] $^+$
62	$\text{CH}_3$	H	465
63	$\text{C}_2\text{H}_5$	H	424
64	$\text{CH}_3$	$\text{CH}_3$	424
65	$\text{CH}_3$	n-пропіл	452
66	$\text{C}_2\text{H}_5$	$\text{C}_2\text{H}_5$	452
67	- $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ -		450

## Приклад 68

(4-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-

іл]окси)бутил)амін



## Етап 1

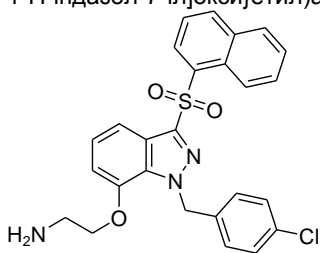
Суміш 5-(4-хлоро-бutoкси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,065г, 0,12ммоль) та азиду натрію (0,24ммоль) у DMSO (1мл) перемішували в атмосфері азоту при 90°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5%CH<sub>3</sub>OH/EtOAc.

## Етап 2.

Азид, утворений на етапі 1, піддавали гідрогенізації над 10%Pd/C у THF (2мл) та метанолом (8мл) в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Необроблений продукт рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану, додавали 1M HCl в етері (0,9мл, 0,9ммоль), потім випарювали для одержання названої сполуки -(4-{[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]окси}бутил)аміну у формі солі HCl кремового кольору (0,04г, 0,1ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 394[M-H]<sup>+</sup>.

## Приклад 69

(2-{[1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1-Н-індазол-7-іл]окси}етил)амін



## Етап 1

1-(2-Хлоро-етокси)-2-нітро-бензол

Суміш орто-нітрофенолу (5,0г, 35,8ммоль) та 2-хлороетанолу (9,5мл, 143ммоль) у THF (50мл) у колбі з круглим дном в атмосфері азоту перемішували при кімнатній температурі. Додавали трифенілфосфін (14г, 53,7ммоль) з наступним додаванням по краплях діетилазодикарбоксилату (8,5мл, 53,7ммоль). Суміш перемішували до наступного дня при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (1×), сольовим розчином (1×), висушували (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 40%EtOAc/гексан для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (5,6г, 28ммоль).

## Етап 2

1-Хлорометан-сульфоніл-нафталін

Суміш нафталін-1-сульфонілхлориду (10,0г, 44ммоль), сульфату натрію (11,12г, 88ммоль) та бікарбонату натрію (7,4г, 88ммоль) у воді (50мл) нагрівали до 100°C протягом однієї години. Розчин необробленого сульфату натрію залишали для охолодження протягом 30 хвилин, а потім обробляли бромохлорометаном (43мл, 661ммоль) та тетра-N-бутиламонійбромідом (1,4г, 4,4ммоль). Утворену в результаті суміш нагрівали до 75°C до наступного дня. Усі розчинники видаляли у вакуу-

мі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (10,62г, 44ммоль).

## Етап 3

1-[3-(2-Хлоро-етокси)-2-нітро-феніл-метансульфоніл]-нафталін

Суміш 1-(2-хлоро-етокси)-2-нітробензолу (1,2г, 6ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-нафталіну (2,16г, 9ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1M t-бutoксиду калію (18мл, 18ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,4г, 3ммоль).

## Етап 4

2-(2-Хлоро-етокси)-6-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніл амін

Суміш 1-[3-(2-хлоро-етокси)-2-нітро-феніл-метансульфоніл]-нафталіну (1,24г, 3,5ммоль) та 10% Pd/C у THF (20мл), метанолі (5мл) та мурашиній кислоті (5мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 40 lb/in<sup>2</sup> протягом 20 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат розводили EtOAc, промивали водою, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,0г, 3,1ммоль).

## Етап 5

7-(2-Хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

Суміш 2-(2-хлоро-етокси)-6-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніламіну (0,97г, 3ммоль) у THF (7мл) та 4M HCl (15мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,21г, 3,15ммоль) в H<sub>2</sub>O (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,9г, 2,7ммоль).

## Етап 6

1-(3-Хлоро-бензил)-7-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

Суміш 7-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,7г, 1,8ммоль), 3-хлоробензилброміду (0,28мл, 2,17ммоль) та карбонату цезію (0,7г, 2,17ммоль) у DMF (5мл) перемішували у колбі з круглим дном при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,55г,

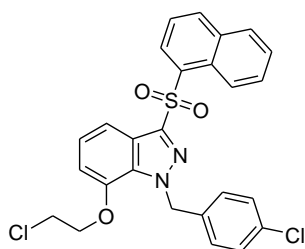
1,1ммоль).

Етап 7

7-(2-Азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

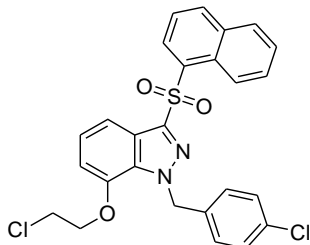
Суміш 1-(3-хлоро-бензил)-7-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,25г, 0,49ммоль) та азиду натрію (0,04г, 0,58ммоль) у DMSO (3мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,23г, 0,44ммоль).

Етап 8



Суміш 1-(3-хлоро-бензил)-7-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,065г, 0,12ммоль) та метиламіну (0,48ммоль) у DMF (1мл) перемішували в атмосфері азоту при 100°C до наступного дня. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином

Приклади 71-75



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 70 і використовуючи відповідний амін, сполуки, показані в Таблиці II, одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-

(2-([1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1-Н-індазол-7-іл] окси) етил) амін

Суміш 7-(2-азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,23г, 0,44ммоль) та 10% Pd/C у THF (2мл) та метанолі (5мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для одержання твердої речовини кремового кольору (0,2г, 0,4ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 493 [M+H]<sup>+</sup>.

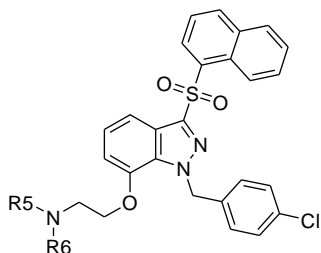
Приклад 70

(2-([1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1-Н-індазол-7-іл] окси) етил) метиламін

(1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищену сполуку розчиняли у метанолі, додавали 1M HCl в етері (0,1мл, 0,1ммоль) і сполуку висушували для одержання названої сполуки у формі солі HCl, MS: (ES<sup>+</sup>) 507 [M+H]<sup>+</sup>.

спектретричних аналізів.

Таблиця II

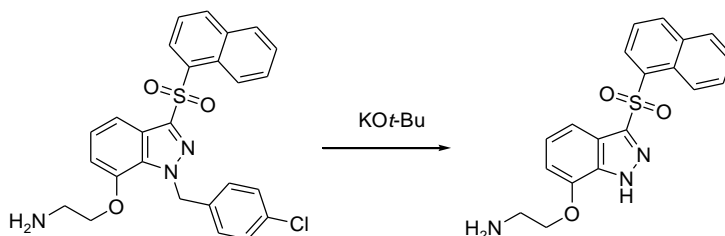


Пр. №	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
71	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	522
72	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	549
73	n-бутил	H	549
74	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		561
75	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH 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

## Приклад 76

(2-([3-(1-нафтилсульфоніл)-1-Н-індазол-7-

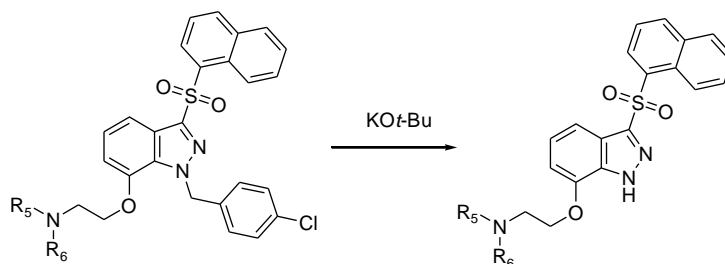
іл]окси)етил)амін



Суміш 0,075 г 1-(3-хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-7-(2-амін-1-ілетокси)-1-Н-індазолу, DMSO (1мл) та t-BuOH (0,2мл) перемішували при кімнатній температурі у колбі з круглим дном в атмосфері кисню. По краплях додавали розчин t-бутоксиду калію (0,98мл, 0,98ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1год. Реакційну суміш гасили насиченим хлоридом амонію,

екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблену сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 10% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Очищені сполуки розчиняли у метанолі, додавали 1М HCl в етері (0,1мл, 0,1ммоль) і сполуку висушували для одержання названої сполуки у формі солі з HCl, MS: (ES<sup>+</sup>) 368 [M+H]<sup>+</sup>.

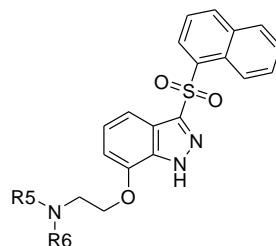
## Приклади 77-81



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 76, і застосовуючи відповідний індазол-7-ілоксиетанамін як субстрат, сполуки,

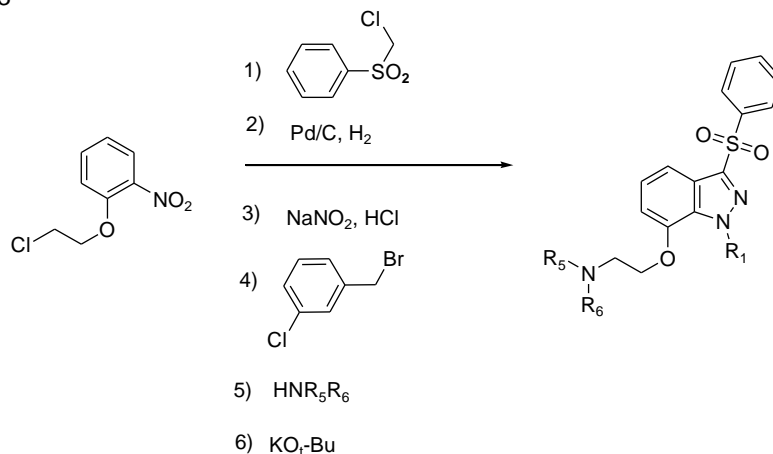
показані в Таблиці III одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

Таблиця III



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

## Приклади 82-93



## Етап 1

1-Бензол-сульфоніл-метил-3-етокси)-2-нітро-бензол (2-хлоро-

Суміш 1-(2-хлоро-етокси)-2-нітробензолу (1,2г, 6ммоль) та хлорометилфенілсульфону (2,16г, 9ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (18мл, 18ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl,

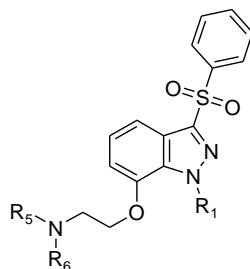
екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,5г, 4,2ммоль).

## Етапи 2-6

Застосовуючи практично такі самі процедури, що й описані у Прикладі 69, етапи 3-4, і Прикладах 70 та 76, сполуки, показані в Таблиці IV одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

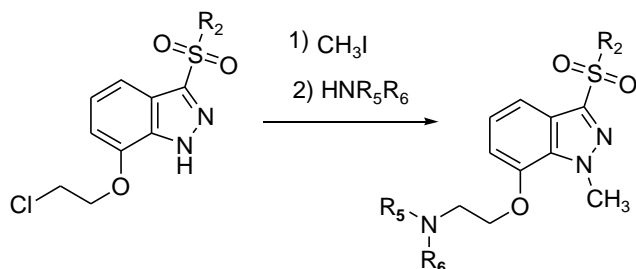


Таблиця IV



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

Приклади 94-105



Етап 1

7-(2-Хлоро-етокси)-1-метил-3- (нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол:

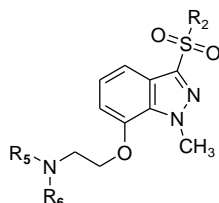
Суміш 7-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол (0,7г, 1,8ммоль), метиліодиду (0,28мл, 2,17ммоль) та карбонату калію (0,29г, 2,17ммоль) у DMF (10мл) перемішували у колбі з круглим дном при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт

очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини, 0,55г, 1,375ммоль.

Етап 2

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 70, і використовуючи відповідний 3-арилсульфоніл-1-метиліндазол як субстрат та потрібний амін і перетворення на солі HCl, сполуки, показані в Таблиці V, одержують і розпізнають за допомогою HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

Таблиця V



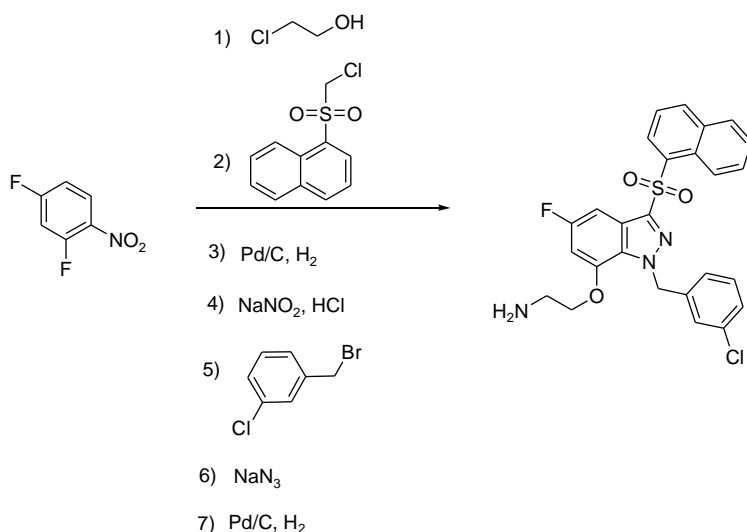
Пр.№	R2	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
94	1-нафтил	H	H	419
95	1-нафтил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	410
96	1-нафтил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	410

97	1-нафтил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	438
98	1-нафтил	n-бутил	H	438
99	1-нафтил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		450
100	1-нафтил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		436
101	феніл	CH <sub>3</sub>	H	346
102	феніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	360
103	феніл	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	388
104	феніл	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		386
105	феніл	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		400

## Приклад 106

(2-([1-(3-Хлоробензил)-5-фторо-3-(1-

нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-7-іл]окси)етил)амін



## Етап 1

2-(2-Хлоро-етокси)-4-фторо-1-нітро-бензол

У колбі з круглим дном в атмосфері азоту 2-хлоро-етанол (8,3мл, 120ммоль) у THF (40мл) охолоджували до 0°C. По краплях додавали LDA (60мл, 120ммоль), підтримуючи температуру незмінною на рівні 0°C. Суміш перемішували при цій температурі протягом 15 хвилин з наступним додаванням 2,4-дифторонітробензолу (11мл, 100ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі до наступного дня. Реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (20,0г, 91ммоль).

## Етап 2

1-[3-(2-Хлоро-етокси)-5-фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталін

Суміш 2-(2-хлоро-етокси)-4-фторо-1-нітробензолу (1,3г, 6ммоль) та 1-хлорометансульфоніл-нафталіну (2,16г, 9ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (18мл, 18ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової

твердої речовини (2,25г, 5,3ммоль).

## Етап 3

2-(2-Хлоро-етокси)-4-фторо-6-(нафталін-1-сульфоніл-метил)-феніламін

Суміш 1-[3-(2-хлоро-етокси)-5-фторо-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталіну (1,0г, 2,36ммоль) в етанолі (25мл) перемішували в атмосфері азоту у колбі з круглим дном при 60°C. Додавали 10% Pd/C і температуру підвищували до 80°C. По краплях додавали гідразингідрат (2,0мл) і суміш перемішували при дефлегмації протягом 3 годин. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт і розчин промивали H<sub>2</sub>O (3×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,91г, 2,31ммоль).

## Етап 4

7-(2-Хлоро-етокси)-5-фторо-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

Суміш 2-(2-хлоро-етокси)-4-фторо-6-(нафталін-1-сульфоніл-метил)-феніламіну (0,91г, 2,31ммоль) у THF (7мл) та 4М HCl (15мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,16г, 2,4ммоль) в H<sub>2</sub>O (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,9г, 2,2ммоль).

## Етап 5

1-(3-Хлоро-бензил)-7-(2-хлоро-етокси)-5-

фторо-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол

Суміш 7-(2-хлоро-етокси)-5-фторо-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазолу (0,9г, 2,2ммоль), 3-хлоробензилброміду (0,35мл, 2,7ммоль) та карбонату цезію (0,87г, 2,7ммоль) у DMF (5мл) перемішували у колбі з круглим дном при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,85г, 2ммоль).

Етап 6

7-(2-Азидо-етокси)-1-(3-хлоро-бензил)-5-фторо-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол

Суміш 1-(3-хлоро-бензил)-7-(2-хлоро-етокси)-5-фторо-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазолу (0,1г, 0,19ммоль) та азиду натрію (0,014г, 0,22ммоль) у DMSO (3мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстра-

гували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,09г, 0,17ммоль).

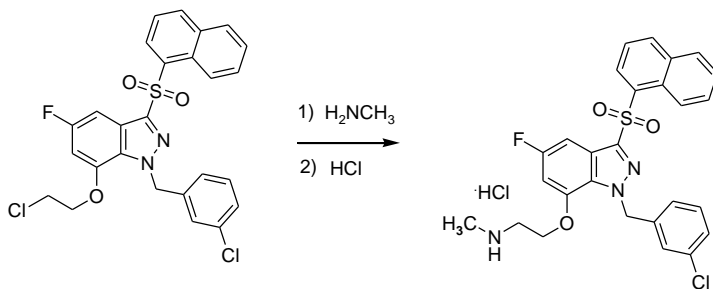
Етап 7

(2-([1-(3-Хлоробензил)-5-фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл] окси) етил) амін

Суміш 7-(2-азидо-етокси)-1-(3-хлоро-бензил)-5-фторо-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазолу (0,09г, 0,17ммоль) та 10% Pd/C у THF (5мл) та метанолі (15мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% CH<sub>3</sub>OH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,08г, 0,14ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 511 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 107

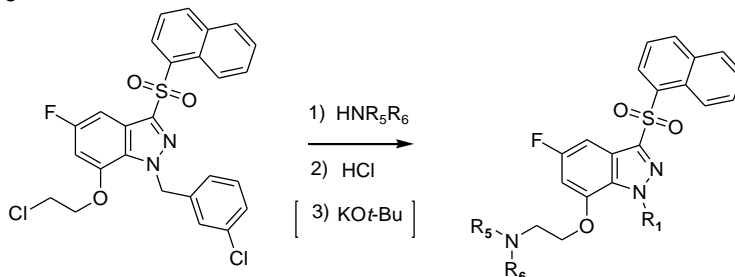
(2-([1-(3-хлоробензил)-5-фторо-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]окси)етил)метиламінгідрохлорид



Суміш 1-(3-хлоро-бензил)-7-(2-хлоро-етокси)-5-фторо-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол (0,075г, 0,14ммоль) та метиламіну (0,56ммоль) у DMSO (1мл) перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим

розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищену сполуку розчиняли у метанолі, додавали 1M HCl в етері (0,1мл, 0,1ммоль) і сполуку висушували для одержання названої сполуки у формі солі з HCl·MS: (ES<sup>+</sup>) 525 [M+H]<sup>+</sup>.

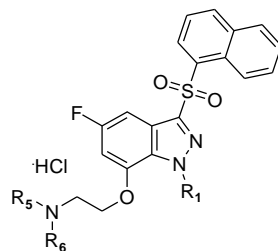
Приклади 108-118



Застосовуючи практично такі самі процедури, що й описані у Прикладах 107 та 76, і використовуючи потрібний амін, сполуки, показані в Таблиці

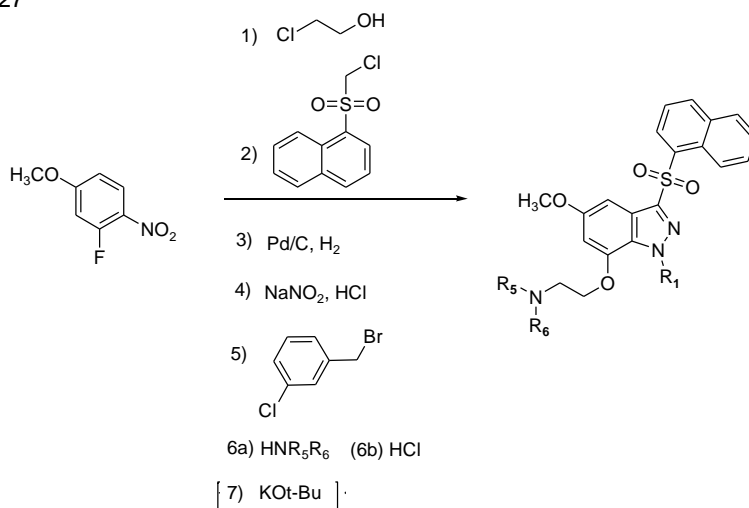
VI одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

Таблиця VI



Пр. №	R1	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
108	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	539
109	3-Cl-бензил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	539
110	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	567
111	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		579
112	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		565
113	H	CH <sub>3</sub>	H	400
114	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	414
115	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	414
116	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	442
117	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		454
118	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		440

Приклади 119-127



Етап 1) 2-(2-Хлороетокси)-4-метокси-1-нітробензол

До суміші 2-хлороетанол (0,7мл, 10,5ммоль) у THF (20мл), охолодженої до 0°C, по краплях додавали 2M LDA (5,25мл, 10,5ммоль). По завершенню додавання LDA суміш перемішували протягом додаткових 15 хвилин, а потім додавали 2-фторо-4-метокси-1-нітробензол (1,5г, 8,8ммоль). Суміш залишали для нагрівання до кімнатної температури і перемішували при цій температурі до наступного дня. Реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблену сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки (1,5г, 6,5ммоль).

Етап 2) 1-[3-(2-Хлоро-етокси)-5-метокси-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталін

Суміш 2-(2-хлоро-етокси)-4-метокси-1-

нітробензолу (1,4г, 6ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-нафталіну (1,4г, 6ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1M t-бутоксиду калію (18мл, 18ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 4 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (2г, 4,6ммоль).

Етап 3) 2-(2-Хлоро-етокси)-4-метокси-6-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніламін

Суміш 1-[3-(2-хлоро-етокси)-5-метокси-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталіну (1,0г, 2,5ммоль) в етанолі (25мл) перемішували в атмосфері азоту у колбі з круглим дном при 60°C. Додавали 10%

Pd/C і температуру підвищували до 80°C. По краплях додавали гідразингідрат (2,0мл) і суміш перемішували при дефлегмації протягом 3 годин. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт і розчин промивали H<sub>2</sub>O (3×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,0г, 2,46ммоль).

Етап 4) 7-(2-Хлоро-етокси)-5-метокси-3- (нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

Суміш 2-(2-хлоро-етокси)-4-метокси-6-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніламіну (1,0г, 2,46ммоль) у THF (7мл) та 4М HCl (15мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,17г, 2,6ммоль) в H<sub>2</sub>O (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,0г, 2,39ммоль).

Етап 5) 1-(3-Хлоро-бензил)-7-(2-хлоро-етокси)-

5-метокси-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

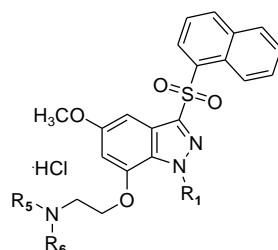
Суміш 7-(2-хлоро-етокси)-5-метокси-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазолу (1,0г, 2,39ммоль), 3-хлоробензилброміду (0,35мл, 2,7ммоль) та карбонату цезію (0,87г, 2,7ммоль) у DMF (5мл) перемішували у колбі з круглим дном при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,1г, 2ммоль).

Етапи 6 та 7) Амінування та дебензилування

Застосовуючи практично такі самі процедури, що й описані у Прикладах 107 та 76, і використовуючи

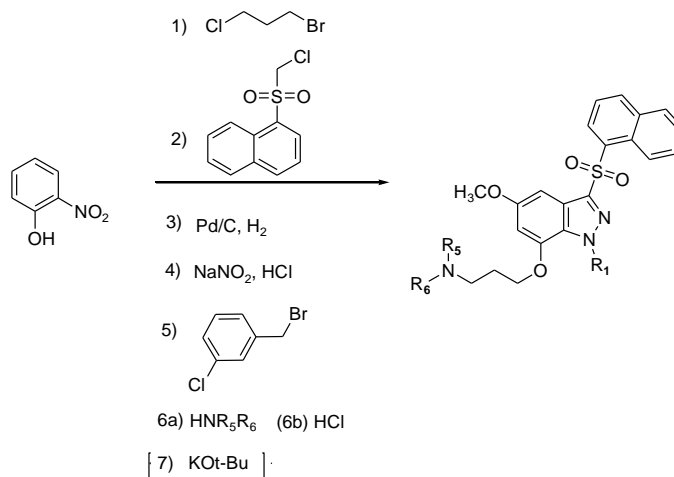
7-(2-хлороетокси)-5-метокси-3-нафтилсульфоніліндазол як субстрат та потрібний амін, сполуки, показані у Таблиці VII одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

Таблиця VII



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

Приклади 128-138



Етап 1) 1-(3-Хлоро-пропокси)-2-нітро-бензол  
Суміш орто-нітрофенолу (0,83г, 6ммоль), 1-бromo-3-хлоропропану (1,1г, 7,2ммоль) та  $K_2CO_3$  (1,24г, 9ммоль) перемішували у DMF при 80°C протягом 1 години. Реакційну суміш розводили  $H_2O$ , екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,2г, 5,6ммоль).

Етап 2) 1-[3-(3-Хлоро-пропокси)-2-нітро-феніл-метансульфоніл]-нафталін

Суміш 1-(3-хлоро-пропокси)-2-нітробензолу (1,2г, 6ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-нафталіну (2,16г, 9ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1M t-бутоксиду калію (18мл, 18ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з  $CH_2Cl_2$ /гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,9г, 4,5ммоль).

Етап 3) 2-(3-Хлоро-пропокси)-6-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніл амін

Суміш 1-[3-(3-хлоро-пропокси)-2-нітро-феніл-метансульфоніл]-нафталіну (1,9г, 4,5ммоль) та 10% Pd/C у THF (20мл), метанолі (20мл) та мурашиній кислоті (5мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 40 lb/in<sup>2</sup> протягом 20 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат розводили EtOAc, промивали водою, висушували над  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% EtOAc/ $CH_2Cl_2$ , для одержання названої сполуки у

вигляді кремової твердої речовини (1,66г, 4,25ммоль).

Етап 4) 7-(3-Хлоро-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

Суміш 2-(3-хлоро-пропокси)-6-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніламіну (1,66г, 4,25ммоль) у THF (7мл) та 4M HCl (15мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,3г, 4,4ммоль) у  $H_2O$  (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,6г, 4ммоль).

Етап 5) 1-(3-Хлоро-бензил)-7-(3-хлоро-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

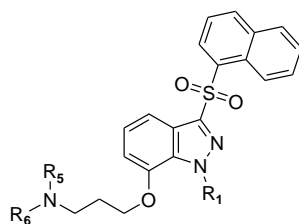
Суміш 7-(3-хлоро-пропокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол (0,7г, 1,75ммоль), 3-хлоро-бензилброміду (0,28мл, 2,17ммоль) та карбонату цезію (0,7г, 2,17ммоль) у DMF (5мл) перемішували у колбі з круглим дном при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційну суміш розводили  $H_2O$ , екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над  $Na_2SO_4$  і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,87г, 1,66ммоль).

Етапи 6 та 7) Амінування та дебензилювання

Застосовуючи практично такі самі процедури, що й описані у Прикладах 107 та 76, і з використанням

7-(3-хлоропропокси)-3-нафтилсульфоніліндазолу як субстрату та потрібного аміну, сполуки, показані в Таблиці VIII, одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів. (Амінування здійснювали паралельно на нагрітій карусельній установці у 3-дражмових колбах).

Таблиця VIII

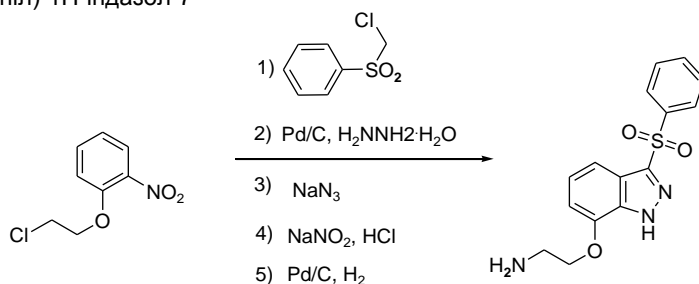


Пр. №	R1	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
128	3-Cl-бензил	CH <sub>3</sub>	H	521
129	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	535
130	3-Cl-бензил	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	535
131	3-Cl-бензил	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	563
132	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		575
133	3-Cl-бензил	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		561
134	H	CH <sub>3</sub>	H	396
135	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	410
136	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	410
137	H	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	438
138	H	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		450

## Приклад 139

2-[[3-Фенілсульфоніл]-1H-індазол-7-

іл]окси)етанамін



Етап 1) 1-Бензолсульфонілметил-3- (2-хлороетокси)-2-нітробензол

Суміш 1-(2-хлоро-етокси)-2-нітробензолу (0,5г, 2,5ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-бензолу (0,56г, 2,97ммоль) перемішували у THF (10мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (7,45мл, 7,44ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,57г, 1,6ммоль).

Етап 2) 2-Бензолсульфонілметил-6- (2-хлороетокси)-феніламін

Суміш 1-бензолсульфонілметил-3-(2-хлороетокси)-2-нітробензолу (0,57г, 1,6ммоль) в етанолі (10мл) перемішували в атмосфері азоту у колбі з круглим дном при 60°C. Додавали 10% Pd/C і температуру підвищували до 80°C. По краплях додавали гідразингідрат (1,5мл) і суміш перемішували при дефлегмації протягом 3 годин. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт і розчин промивали H<sub>2</sub>O (3×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,5г, 1,53ммоль).

Етап 3) 2-(2-Азидо-етокси)-6-бензолсульфонілметил-феніламін

Суміш 2-бензолсульфонілметил-6-(2-хлороетокси)-феніламін (0,5г, 1,53ммоль) та азиду натрію (0,15г, 2,29ммоль) у DMSO (10мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охоло-

джували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблену сполуку очищали шляхом нормальнофазової HPLC, застосовуючи як елюент 40% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,39г, 1,17ммоль).

Етап 4) 7-(2-Азидо-етокси)-3-бензолсульфоніл-1H-індазол

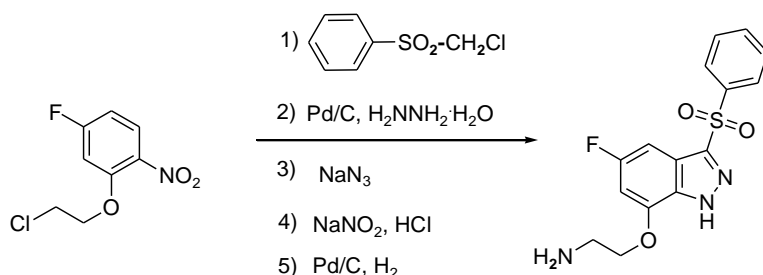
Суміш 2-(2-азидо-етокси)-6-бензолсульфонілметил-феніламін (0,39г, 1,17ммоль) у THF (2мл) та 4M HCl (10мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,08г, 1,23ммоль) в H<sub>2</sub>O (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,3г, 0,87ммоль).

Етап 5) 2-[[3-Фенілсульфоніл]-1H-індазол-7-іл]окси) етанамін

Суміш 7-(2-азидо-етокси)-3-бензолсульфоніл-1H-індазолу (0,3г, 0,87ммоль) та 10% Pd/C у THF (2мл) та метанолі (8мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Необроблений продукт рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану, додавали 1M HCl в етері (0,9мл, 0,9ммоль), потім висушували для одержання названої сполуки у формі солі HCl кремового кольору (0,2г, 0,6ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 317 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 140

2-[[5-Фторо-3-фенілсульфоніл]-1H-індазол-7-іл]окси) етанамін



Етап 1) 1-Бензолсульфонілметил-3- (2-хлороетокси)-5-фторо-2-нітро-бензол

Суміш 2-(2-хлороетокси)-4-фторо-1-

нітробензолу (1,3г, 6ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-бензолу (1,7г, 9ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в ат-

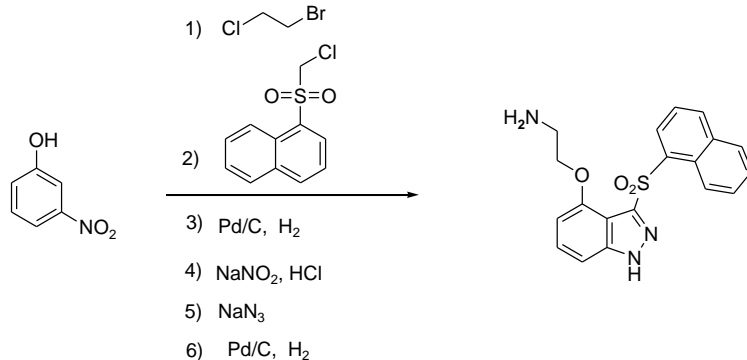
мосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (18мл, 18ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,98г, 5,3ммоль).

Етап 2) 2-Бензолсульфонілметил-6- (2-хлороетокси)-4-фторофеніламін

Суміш 1-бензолсульфонілметил-3-(2-хлороетокси)-5-фторо-2-нітробензолу (1,98г, 5,3ммоль) в етанолі (25мл) перемішували в атмосфері азоту у колбі з круглим дном при 60°C. додавали 10% Pd/C і температуру підвищували до 80°C. По краплях додавали гідразингідрат (2,0мл) і суміш перемішували при дефлегмації протягом 3 годин. Реакційну суміш відфільтровували крізь целіт і розчин промивали H<sub>2</sub>O (3×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,67г, 4,87ммоль).

Етап 3) 2-(2-Азидо-етокси)-6-бензолсульфонілметил-4-фторо-феніламін

Суміш 2-бензолсульфонілметил-6-(2-хлороетокси)-4-фторофеніламіну (1,67г, 4,87ммоль) та азиду натрію (0,38г, 5,84ммоль) у DMSO (20мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над



Етап 1) 1-(2-Хлороетокси)-3-нітробензол

Суміш 3-нітрофенолу (0,83г, 6ммоль), бромохлороетану (1,03г, 7,2ммоль) та K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,24г, 9ммоль) перемішували у DMF при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,12г, 5,6ммоль).

Етап 2) 1-[2-(2-Хлороетокси)-6-нітрофенілметансульфоніл]нафталін

Суміш 1-(2-хлоро-етокси)-3-нітробензолу (1,12г, 5,6ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,44г, 4,14ммоль).

Етап 4) 7-(2-Азидо-етокси)-3-бензолсульфоніл-5-фторо-1H-індазол

Суміш 2-(2-азидо-етокси-6-бензолсульфонілметил-4-фторо-феніламіну (1,44г, 4,14ммоль) у THF (5мл) та 4M HCl (20мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,28г, 4,34ммоль) в H<sub>2</sub>O (2мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,34г, 3,72ммоль).

Етап 5) 2-[[5-Фторо-3-фенілсульфоніл]-1H-індазол-7-іл] окси] етанамін

Суміш 7-(2-азидо-етокси)-3-бензолсульфоніл-5-фторо-1H-індазолу (0,3г, 0,83ммоль) та 10% Pd/C у THF (2мл) та метанолі (8мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Необроблений продукт рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану, додавали 1M HCl в етері (0,8мл, 0,8ммоль), потім висушували для одержання названої сполуки у формі солі HCl кремового кольору (0,2г, 0,59ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 336 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 141

2-[[3-1-Нафтилсульфоніл]-1H-індазол-4-іл]окси]етанамін

нафталіну (1,6г, 6,72ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (16,8мл, 16,8ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом нормальнофазової HPLC, застосовуючи як елюент 40% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,9г, 2,24ммоль) та 1-[4-(2-хлоро-етокси)-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталіну (0,79г, 2,1ммоль).

Етап 3) 3-(2-Хлоро-етокси)-2-(нафталін-1-



сульфонілметил)-феніл амін

Суміш 1-[2-(2-хлоро-етокси)-6-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталіну (0,9г, 2,24ммоль) та 10% Pd/C у THF (10мл), метанолі (10мл) та мурашиній кислоті (2мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 40 lb/in<sup>2</sup> протягом 20 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат розводили EtOAc, промивали водою, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,78г, 2,1ммоль).

Етап 4) 4-(2-Хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

Суміш 3-(2-хлоро-етокси)-2-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніламіну (0,78г, 2,1ммоль) у THF (5мл) та 4М HCl (10мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,15г, 2,2ммоль) в H<sub>2</sub>O (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,74г, 1,93ммоль).

Етап 5) 4-(2-Азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазол

Суміш 4-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,2г, 0,5ммоль) та азиду

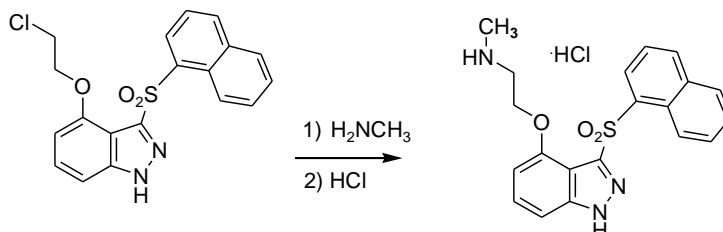
натрію (0,04г, 0,62ммоль) у DMSO (2мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблену сполуку очищали шляхом нормальнофазової HPLC, застосовуючи як елюент 40% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,17г, 0,45ммоль).

Етап 6) 2-([3-1-Нафтилсульфоніл]-1Н-індазол-4-іл] окси) етанамін

Суміш 4-(2-азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол (0,17г, 0,45ммоль) та 10% Pd/C у THF (2мл) та метанолі (8мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Необроблений продукт рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексан, додавали 1М HCl в етері (0,4мл, 0,4ммоль), потім висушували для одержання названої сполуки у формі солі HCl кремового кольору (0,15г, 0,4ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 369 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 142

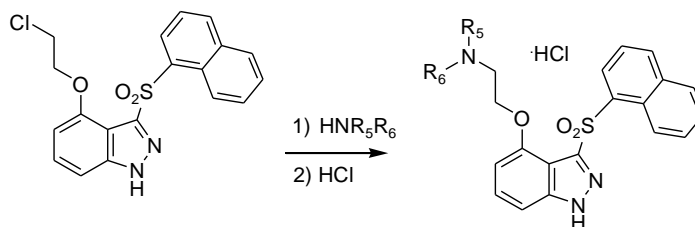
N-Метил-2- ([3-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-4-іл] окси) етанамін гідро хлорид



Суміш 4-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,075г, 0,19ммоль) та метиламіну (0,28мл, 0,56ммоль) у DMSO (1мл) перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у

вакуумі. Сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищену сполуку розчиняли у метанолі, додавали 1М HCl в етері (0,2мл, 0,2ммоль), потім висушували для одержання названої сполуки у формі солі з HCl (0,07г, 0,19ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 417 [M+H]<sup>+</sup>.

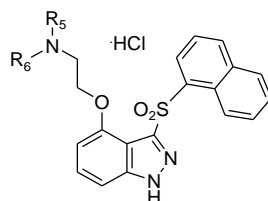
Приклади 143-145



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 142, і використовуючи потрібний амін, сполуки, показані в Таблиці IX одер-

жували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

Таблиця IX

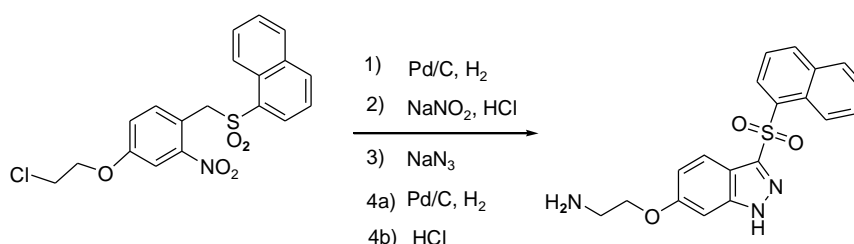


Пр. №	R5	R6	[M+H] <sup>+</sup>
143	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	397
144	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		437
145	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		423

## Приклад 146

2-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-6-

іл]окси}етанамін



Етап 1) 5-(2-Хлоро-етокси-2- (нафталін-1-сульфонілметил)-феніламін

Суміш 1-[4-(2-хлоро-етокси)-2-нітро-фенілметансульфоніл]-нафталіну (0,79г, 2,1ммоль) та 10% Pd/C у THF (10мл), метанолі (10мл) та мурашиній кислоті (2мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 40 lb/in<sup>2</sup> протягом 20 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат розводили EtOAc, промивали водою, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,74г, 1,99ммоль).

Етап 2) 6-(2-Хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

Суміш 5-(2-хлоро-етокси)-2-(нафталін-1-сульфонілметил)-феніл амін (0,74г, 1,99ммоль) у THF (5мл) та 4М HCl (10мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,14г, 2,08ммоль) в H<sub>2</sub>O (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,74г, 1,93ммоль).

Етап 3) 6-(2-Азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол

Суміш 6-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-

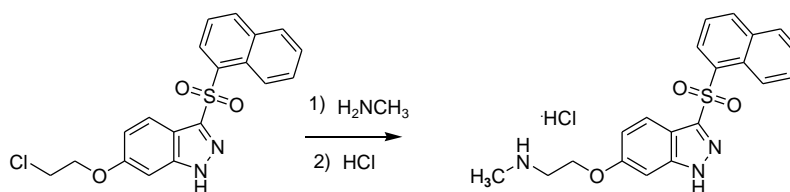
сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,19г, 0,5ммоль) та азиду натрію (0,04г, 0,62ммоль) у DMSO (2мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 90°C протягом 3 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблену сполуку очищали шляхом нормальнофазової HPLC, застосовуючи як елюент 40% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,17г, 0,45ммоль).

Етап 4) 2-[[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-6-іл] окси} етанамін

Суміш 6-(2-азидо-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазолу (0,17г, 0,45ммоль) та 10% Pd/C у THF (2мл) та метанолі (8мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> протягом 2 годин. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі. Необроблений продукт рекристалізували з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/гексану, додавали 1М HCl в етері (0,4мл, 0,4ммоль), потім висушували для одержання названої сполуки у формі солі HCl кремового кольору (0,15г, 0,4ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 368 [M+H]<sup>+</sup>.

## Приклад 147

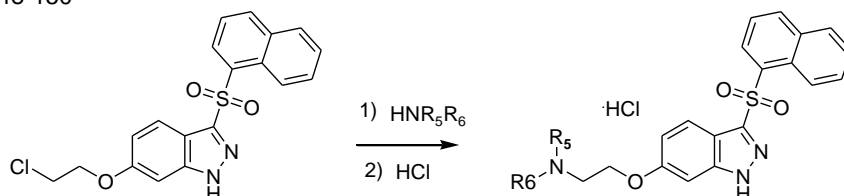
N-Метил-2-[[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-6-іл]окси}етанамінгідрохлорид



Суміш 6-(2-хлоро-етокси)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1-Н-індазолу (0,075г, 0,19ммоль) та метиламіну (0,28мл, 0,56ммоль) у DMSO (1мл) перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у

вакуумі. Сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc. Очищену сполуку розчиняли у метанолі, додавали 1М HCl в етері (0,2мл, 0,2ммоль), потім висушували для одержання названої сполуки у формі солі з HCl (0,07г, 0,19ммоль), MS: (ES<sup>+</sup>) 381 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклади 148-150



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 147 і використовуючи потрібний амін, сполуки, показані в Таблиці X, одержу-

вали й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

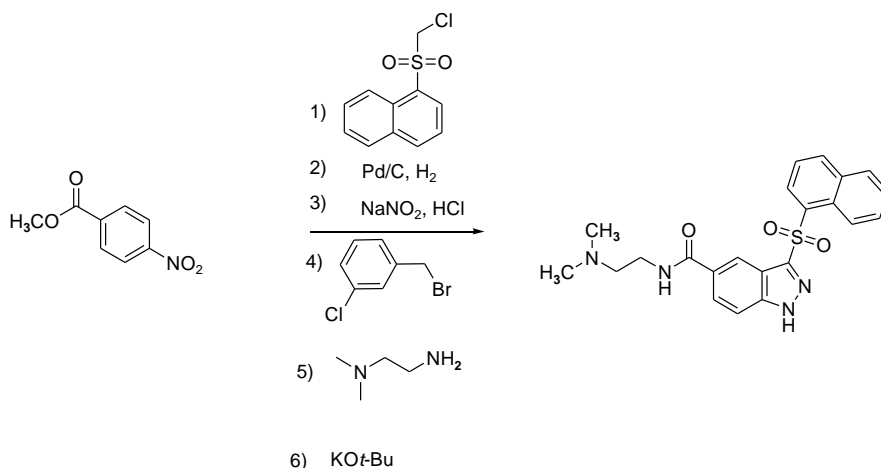
Таблиця X

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

Приклад 151

N-[2-(Диметиламіно)етил]-3-(1-

нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-карбоксамід



Етап 1) метиловий естер 3-(нафталін 1-сульфонілметил)-4-нітро-бензойної кислоти

Суміш метилового естеру 4-нітро-бензойної кислоти (0,8г, 4,4ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-нафталіну (1,3г, 5,3ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (13мл, 13ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали

піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом нормальнофазової HPLC, застосовуючи як елюент 40% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,5г, 3,9ммоль).

Етап 2) 4-Аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)бензойна кислота метиловий естер

Суміш метилового естеру 3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-бензойної кислоти (1,5г, 3,9ммоль) та 10% Pd/C у THF (10мл) та метанолі (20мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> до наступного дня. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,9г, 2,5ммоль).

Етап 3) 3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-карбонова кислота метиловий естер

Суміш метилового естеру 4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)бензойної кислоти (0,9г, 2,5ммоль) у THF (5мл) та 4М HCl (10мл) перемішували у колбі з круглим дном в атмосфері азоту при 3°C. По краплях додавали розчин нітриту натрію (0,18г, 2,62ммоль) в H<sub>2</sub>O (1мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,82г, 2,25ммоль).

Етап 4) Метиловий естер 1-(3-хлоробензил)-2-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-карбонової кислоти

Суміш метилового естеру 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-карбонової кислоти (0,82г, 2,25ммоль), 3-хлоробензилброміду (0,34мл, 2,7ммоль) та карбонату цезію (0,87г, 2,7ммоль) у DMF (5мл) перемішували у колбі з круглим дном при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у

вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,01г, 2,07ммоль).

Етап 5) (2-диметил-аміно-етил)-амід 1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-карбонової кислоти

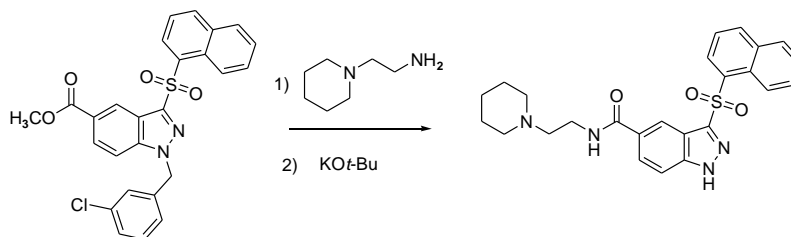
До розчину диметилетилендіаміну (0,02мл, 0,2ммоль) у THF (2мл), охолодженого до 0°C, по краплях додавали LDA (0,15мл, 0,3ммоль). До цієї суміші після цього додавали розчин метилового естеру 1-(3-хлоро-бензил)-2-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-карбонової кислоти (0,05г, 0,1ммоль) у THF (1мл). Суміші давали повільно нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш розводили водою, екстрагували EtOAc (1×), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1×); органічну фазу промивали сольовим розчином (1×) і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки (0,3г, 0,04ммоль).

Етап 6) N-[2-(Диметиламіно)етил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-карбоксамід

Суміш (2-диметил-аміно-етил)-аміду 1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1Н-індазол-5-карбонової кислоти (0,3г, 0,04ммоль), DMSO (1мл) та t-BuOH (0,2мл) перемішували при кімнатній температурі у колбі з круглим дном в атмосфері кисню. По краплях додавали розчин t-бутоксиду калію (0,05мл, 0,05ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили насиченим хлоридом амонію, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблену сполуку очищали шляхом хроматографії з оберненням фаз для одержання названої сполуки, MS: (ES<sup>+</sup>) 423 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 152

3-(1-Нафтилсульфоніл)-N-(2-піперидин-1-ілетил)-1Н-індазол-5-карбоксамід

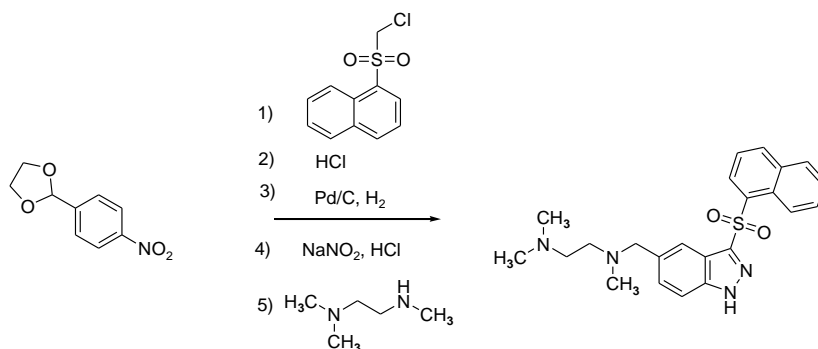


Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 151, і використовуючи 1-(2-аміноетил)піперидин на етапі 5, названу сполуку одержують і розпізнають шляхом HPLC та мас-

спектрометричних аналізів, MS: (ES<sup>+</sup>) 463 [M+H]<sup>+</sup>.

Приклад 153

N,N,N'-Триметил-N'-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]метил]етан-1,2-діамін



Етап 1) 2-[3-(Нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітрофеніл]-[1,3]діоксолан

Суміш 2-(4-нітро-феніл)-[1,3]діоксолану (1,85г, 9,5ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-нафталіну (2,74г, 11,4ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (19мл, 19ммоль) протягом півгодинного періоду. Температурі давали піднятися до -40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом нормальнофазової HPLC, застосовуючи як елюент 40% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (3,03г, 7,6ммоль).

Етап 2) 3-(Нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітробензальдегід

Суміш 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-феніл]-[1,3]діоксолану (3,03г, 7,6ммоль) та 2N HCl (4мл, 8ммоль) у THF (30мл) перемішували при 40°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання на виході названої сполуки (2,56г, 7,22ммоль).

Етап 3) 4-Аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)бензальдегід

Суміш 3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітробензальдегіду (2,5г, 7,22ммоль) та 10% Pd/C у THF (10мл) та метанолі (20мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> до наступного дня. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речо-

вини (2,4г, 6,85ммоль).

Етап 4) 3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегід

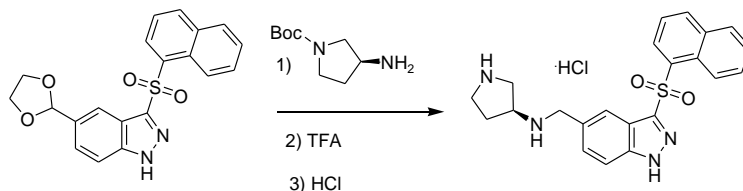
Суміш 4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-бензальдегід (2,4г, 6,85ммоль) у THF (10мл) та 4M HCl (20мл) перемішували у колбі з круглим дном при 3°C. Додавали розчин нітриту натрію (0,49г, 7,19ммоль в H<sub>2</sub>O (2мл)). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,84г, 5,5ммоль).

Етап 5) N, N, N'-Триметил-N'-[3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метил}етан-1,2-діамін

3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегід (0,17г, 0,5ммоль), триметилендіамін (0,6ммоль) та натрію триацетоксидоборогідрид (0,7ммоль) у дихлороетані (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24год. По завершенню розчинник видаляли in vacuo, необроблений матеріал диспергували у воді і рівень pH доводили до 3,4. Твердий матеріал відфільтровували і промивали холодною водою для одержання після висушування потрібного матеріалу у формі вільної основи. Останню перетворювали на гідрохлоридну сіль шляхом розчинення у метанолі, з наступною обробкою надлишковою кількістю 2N HCl та відкачуванням летких речовин in vacuo, для одержання гідрохлоридної солі названої сполуки, т.пл. > 200°C; MS (APPI) 423 [M+H].

Приклад 154

(3S)-N'-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метил}піролідин-3-амін гідрохлорид

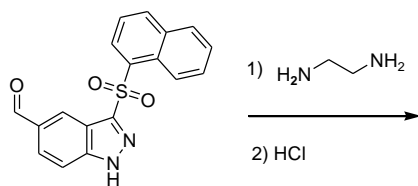


Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 153, етап 5, і використовуючи Вос-захиснений S(-)-піролідин-3-іламін, з наступним видаленням Вос-групи за допомогою TFA у метиленхлориді та обробкою вільної основи 2N

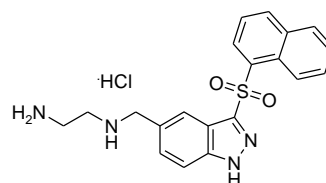
HCl, одержували названий продукт, т.пл. > 200°C; MS (ES) (M+H)<sup>+</sup> 407,1; MS (ES) (M+H+Na)<sup>+</sup> 429,1

Приклад 155

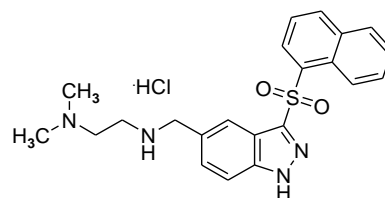
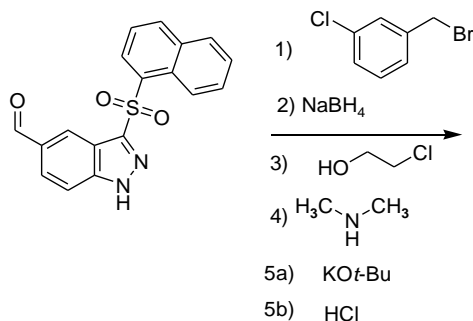
N'-[3-(1-Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метил}етан-1,2-діамін



3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегід (0,3ммоль) перемішували протягом 24 год з надлишковою кількістю етилендіаміну (1ммоль) у метанолі. Додавали борогідрид натрію (0,6ммоль) і перемішування продовжували ще протягом 24 годин. По завершенню леткі речовини видаляли *in vacuo*, необроблений матеріал розводили холодною водою, підкислювали до pH 3,4, відфільтровували, промивали на фільтрі холодною водою і висушували для забезпечення потрібного матеріалу у формі вільної основи. Останню перетворювали на гідрохлоридну сіль шляхом розчинення у метанолі, з наступною обробкою надлишковою кількістю 2N HCl та відкачуванням летких речовин *in vacuo*, для одержання названої сполуки, т.пл.>200°C; MS (ES<sup>+</sup>) 381[M+H]<sup>+</sup>.



Приклад 156  
N,N-Диметил-2-([3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метокси)етанамін



Етап 1) 1-(3-Хлоро-бензил)-3-нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегід

Суміш 3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегіду (0,17г, 0,5ммоль), 3-хлоробензилброміду (0,07мл, 0,6ммоль) та карбонату цезію (0,19г, 0,6ммоль) у DMF (5мл) перемішували у колбі з круглим дном при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблений продукт очищали шляхом нормальнофазової HPLC, застосовуючи як елюент 30% EtOAc/гексан, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (0,18г, 0,4ммоль).

Етап 2) [1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-метанол

1-(3-Хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегід (0,18г, 0,4ммоль) розчиняли у THF і обробляли в атмосфері азоту надлишковою кількістю борогідриду натрію (0,2ммоль). Через 1 год реакційну суміш розводили водою і продукт екстрагували метиле-нхлоридом для забезпечення після випарювання розчинника названої сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (0,18г, 0,4ммоль).

Етап 3) 1-(3-Хлоробензил)-5-(2-хлороетоксиметил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол

[1-(3-Хлоробензил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-метанол (0,18г, 0,4ммоль) та діізопропілетиламін (1ммоль) у метиле-нхлориді обробляли при -20°C трифторометансульфоно-

вим ангідридом (0,14г, 0,5ммоль). Після перемішування протягом 30хв. додавали надлишкову кількість 2-хлороетанолу (2ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 2 год при -20°C і при кімнатній температурі протягом 12год. Реакційну суміш розводили водою, екстрагували етилацетатом і після випарювання розчинника піддавали хроматографії на силікагелі, застосовуючи 40% етилацетату/гексану як елюент, для одержання потрібного матеріалу (0,08г, 0,16ммоль).

Етап 4) {2-[1-(3-Хлоробензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілметокси]етил}диметиламін

Суміш 1-(3-хлоробензил)-5-(2-хлороетоксиметил)-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол (0,08г, 0,16ммоль) та диметиламін (0,28мл, 0,56ммоль) у DMSO (1мл) перемішували в атмосфері азоту при 100°C протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом флеш-хроматографії, застосовуючи як елюент 5% CH<sub>3</sub>OH/EtOAc, для одержання названої сполуки (0,08г, 0,15ммоль).

Етап 5) N,N-Диметил-2-([3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]метокси)етанамін

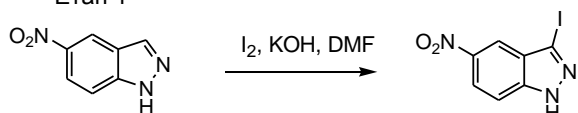
Суміш {2-[1-(3-хлоро-бензил)-3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілметокси]-етил}-диметил-аміну (0,08г, 0,15ммоль) у DMSO (1мл) та t-BuOH (0,2мл) перемішували при кімнатній температурі у колбі з круглим дном в атмосфері

кисню. По краплях додавали розчин *t*-бутоксиду калію (0,05мл, 0,05ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хв. Реакційну суміш гасили насиченим хлоридом амонію, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Необроблену сполуку перетворювали на сіль HCl, як було описано вище, для одержання названої сполуки, т.пл. > 200°C; MS (ES<sup>+</sup>) 410[M+H]<sup>+</sup>.

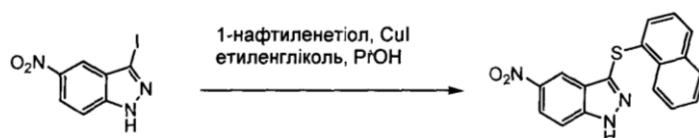
Приклад 157

N1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-етан-1,2-діаміндігідрохлорид

Етап 1



Етап 2



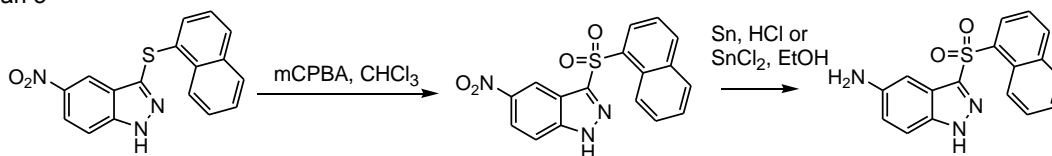
3-(Нафталін-1-ілсульфаніл)-5-нітро-1H-індазол

Суміш 3-йодо-5-нітро-1H-індазолу (10,00г, 34,60ммоль), 1-нафтиленетіолу (5,54г, 34,60ммоль), CuI (0,659г, 3,46ммоль), етиленгліколю (4,30г, 69,20ммоль) в ізопропанолі (49,40мл) нагрівали при 90°C в атмосфері азоту до наступ-

3-Йодо-5-нітро-1H-індазол йод (26,46г, 104,27ммоль) та гранули гідроксиду калію (11,70г, 208,54ммоль) послідовно додавали до розчину в DMF (104мл) 5-нітроіндазолу (8,50г, 52,13ммоль) при кімнатній температурі і перемішували протягом 4 днів. Реакційну суміш після цього виливали у розчин NaHSO<sub>3</sub> (11,06 г у 200мл води). Бурий колір зникав, і утворений жовтий осад фільтрували і промивали водою і висушували in vacuo для забезпечення названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (14,74г, 98%-й вихід). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 290 (MH<sup>+</sup>).

ного дня, охолоджували, розводили 30% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і пропускали крізь шар силікагелю. Розчин концентрували in vacuo і очищали шляхом хроматографії з 1% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для забезпечення названої сполуки (5,5г, 49%). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 322 (MH<sup>+</sup>).

Етап 3

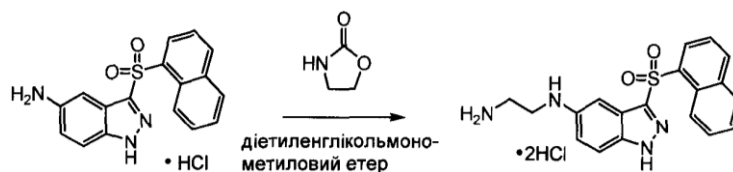


3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іламін

Суміш 3-(нафталін-1-ілсульфаніл)-5-нітро-1H-індазолу (5,50г, 17,11ммоль) та 3-хлорорегоксибензойної кислоти (17,91г, 103,80ммоль) у CHCl<sub>3</sub> (115мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 4 год, розводили EtOAc, промивали розчином Na<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> водою, сольовим розчином, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo для утворення необробленої проміжної сполуки, яку використовували безпосередньо для наступного етапу реакції без пода-

льного очищення. Суміш необробленої сульфоновної проміжної сполуки, гранульованого олова (15,79г, 133,01ммоль) у MeOH та конц. хлористоводневій кислоті нагрівали при 60°C, розводили CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> і нейтралізували до основного рівня розчином NaOH або Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Водний шар екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Комбіновані органічні шари висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo з наступним очищенням шляхом хроматографії для забезпечення названої сполуки (2,50г, загальний вихід 45%). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 324 (MH<sup>+</sup>).

Етап 4



N1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-етан-1,2-діаміндігідрохлорид

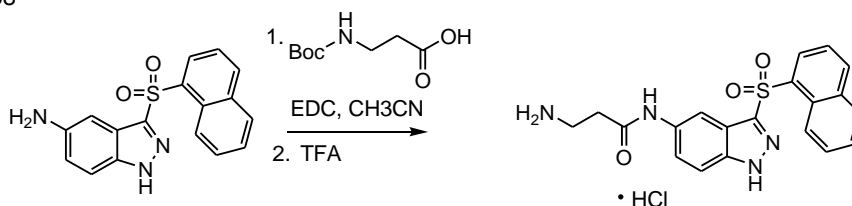
Суміш 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іламін гідрохлориду (334мг, 0,93ммоль), 2-

оксазолідону (81мг, 0,93ммоль) та діетиленглікольмонометилового етеру (0,16мл) нагрівали та 170°C до наступного дня, розводили MeOH і очищали шляхом HPLC з оберненням фаз з на-

ступним перетворенням на сіль HCl шляхом обробки розчином HCl для забезпечення названої

сполуки у вигляді білої твердої речовини (86мг, 21%-й вихід). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 367 (MH<sup>+</sup>).

#### Приклад 158



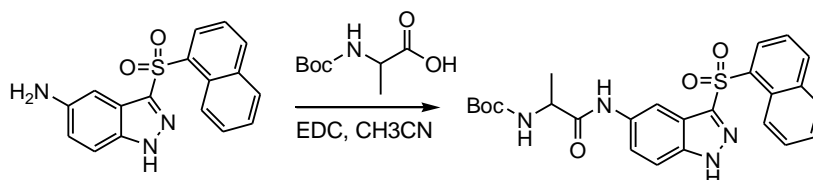
3-Аміно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-пропіонамідгідрохлорид

Суміш 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іламіну (500мг, 1,55ммоль), N-t-Бос-в-аланіну (381мг, 2,01ммоль), 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімідгідрохлориду (386мг, 2,01ммоль) у CH<sub>3</sub>CN перемішували при кімнатній

температурі до наступного дня і концентрували до сухого стану. Утворений в результаті залишок піддавали TFA, концентрували й очищали шляхом HPLC з оберненням фаз з наступною обробкою розчином HCl для забезпечення названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (180мг, 24%-й вихід). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 395 (MH<sup>+</sup>).

#### Приклад 159

##### Етап 1

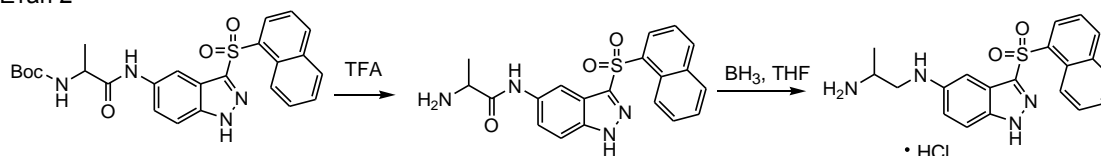


Трет-бутиловий естер {1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілкарбамоїл]-етил}-карбамінової кислоти

Суміш 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іламіну (500мг, 1,55ммоль), N-t-Бос-аланін (381мг, 2,01ммоль), 1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилкарбодіімідгідрохлориду (386мг,

2,01ммоль) у CH<sub>3</sub>CN перемішували при кімнатній температурі до наступного дня, концентрували й очищали шляхом хроматографії з 3% MeOH у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для забезпечення названої сполуки (110мг, 48%), яку характеризували за допомогою ЯМР та мас-спектрометрії.

##### Етап 2

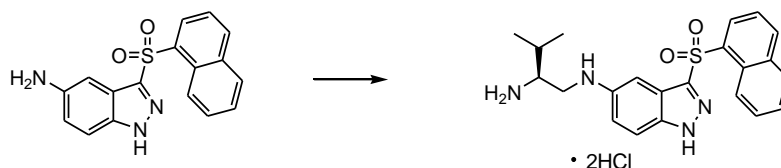


N1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-пропан-1,2-діамін гідрохлорид

Трет-бутиловий естер {1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-ілкарбамоїл]-етил}-карбамінової кислоти (120мг, 0,37ммоль) піддавали TFA при кімнатній температурі протягом 2 год і концентрували до сухого стану. Утворений в результаті залишок нагрівали з BH<sub>3</sub> у THF (1M,

4,5мл) при дефлегмації до наступного дня. До суміші повільно додавали HCl (6M, 1мл). Одержаний в результаті розчин нагрівали при 80°C протягом 20 хв, концентрували й очищали шляхом HPLC з оберненням фаз з наступною обробкою розчином HCl для забезпечення названої сполуки (35мг, 38%). MS (ES<sup>+</sup>) m/e 381 (MH<sup>+</sup>).

#### Приклад 160

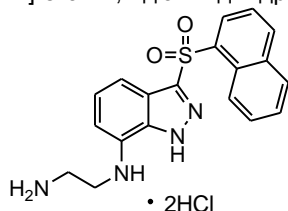


(S)-3-Метил-N1-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-бутане-1,2-діамін дигідрохлорид  
Застосовуючи практично таку саму процеду-

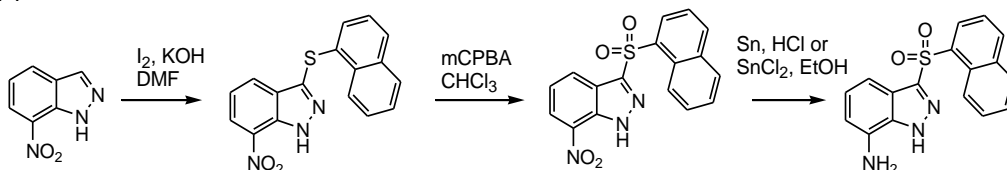
ру, як описано у Прикладі 159, і використовуючи (S)-t-Бос-валін як вихідний матеріал, одержували названу сполуку, MS (ES<sup>+</sup>) m/e 409 (MH<sup>+</sup>).



Приклад 161  
N1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-етан-1,2-діамін дигідрохлорид

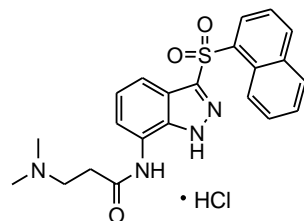


Етап 1



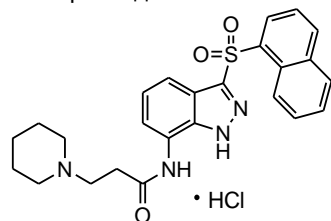
3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-7-іламін  
Названу сполуку одержували згідно з процедурою, описаною у Прикладі 157 (етапи 1-3), і з використанням 7-нітро-індазолу як вихідного матеріалу.

Етап 2



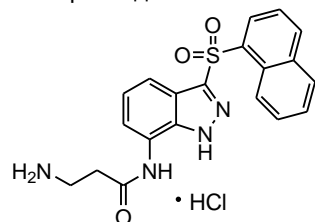
3-Диметиламіно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-пропіонамід дигідрохлорид  
Названу сполуку одержували у спосіб, подібний до описаного у Прикладі 158, і з використанням відповідного вихідного матеріалу. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 423 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 163



N-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-3-піперидин-1-іл-пропіонамід гідрохлорид  
Названу сполуку одержували у спосіб, подібний до описаного у Прикладі 158, і з використанням відповідного вихідного матеріалу. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 463 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 164



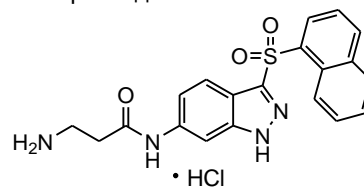
Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 157 (етап 4), і використовуючи продукт з Прикладу 162 (етап 1) як вихідний матеріал, одержували названу сполуку, MS (ES<sup>+</sup>) m/e 367 (MH<sup>+</sup>)

Приклад 162

3-Диметиламіно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-пропіонамід гідрохлорид

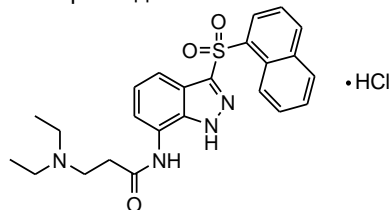
3-Аміно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-пропіонамід гідрохлорид  
Названу сполуку одержували у спосіб, подібний до описаного у Прикладі 158, і з використанням відповідного вихідного матеріалу. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 395 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 165



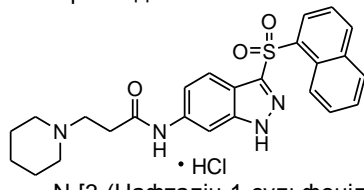
3-Аміно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-6-іл]-пропіонамід гідрохлорид  
Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 158, і використовуючи 6-аміно-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол як вихідний матеріал, одержували названу сполуку, MS (ES<sup>+</sup>) m/e 395 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 166



3-Діетиламіно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-7-іл]-пропіонамід гідрохлорид  
Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 158, і використовуючи 7-аміно-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол та потрібну амінокислоту як вихідні матеріали, одержували названу сполуку. MS (ES<sup>+</sup>) m/e 451 (MH<sup>+</sup>).

Приклад 167

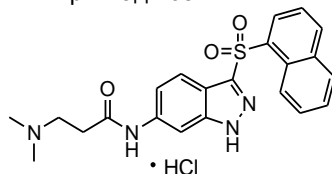


N-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-6-іл]-

## 3-піперидин-1-іл-пропіонамід гідрохлорид

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 158, і використовуючи 6-аміно-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол та потрібну амінокислоту як вихідні матеріали, одержували названу сполуку, MS (ES<sup>+</sup>) m/e 463 (MH<sup>+</sup>).

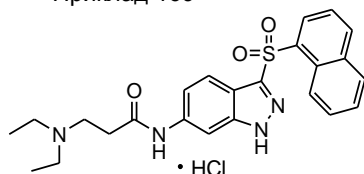
## Приклад 168



## 3-Диметиламіно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-6-іл]-пропіонамід гідрохлорид

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 158, і використовуючи 6-аміно-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол та потрібну амінокислоту як вихідні матеріали, одержували названу сполуку, MS (ES<sup>+</sup>) m/e 423 (MH<sup>+</sup>).

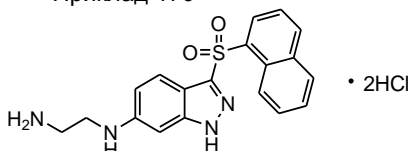
## Приклад 169



## 3-Діетиламіно-N-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-6-іл]-пропіонамід гідрохлорид

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 158, і використовуючи 6-аміно-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол та потрібну амінокислоту як вихідні матеріали, одержували названу сполуку, MS (ES<sup>+</sup>) m/e 451 (MH<sup>+</sup>).

## Приклад 170



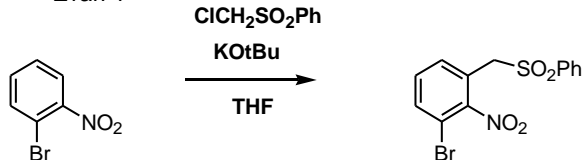
## N1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-6-іл]-етан-1,2-діамін дигідрохлорид

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 158, і використовуючи 6-аміно-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол як вихідний матеріал, одержували названу сполуку, MS (ES<sup>+</sup>) m/e 367 (MH<sup>+</sup>).

## Приклад 171

## N,N-Диметил-N-[2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил]амін гідрохлорид

## Етап 1

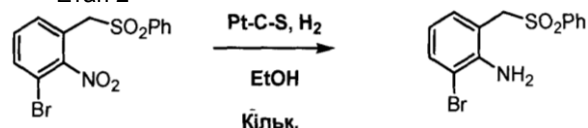


## 3-Бromo-2-нітробензил феніл сульфон

До перемішаного розчину 1-бromo-2-нітробензолу (10,1г, 50ммоль) та хлорометилфенілсульфону (9,5г, 50ммоль) у сухому THF (100мл) при -65°C в атмосфері азоту додають 1,0М KOtBu у THF (110мл, 110ммоль). Темно-пурпуровий реакційний суміш дають нагрітиса до

0°C протягом 1,5 години, а потім обробляють кристалічною оцтовою кислотою (8мл). Реакційну суміш розводять водою (200мл) та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (200мл), а потім екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×400мл). Екстракти висушують (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують in vacuo до світло-оранжевої твердої речовини. Розтирання з етилацетатом та гексанами забезпечує названу сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (13г, 73%). Т.пл.: 138-141°C. MS (ES<sup>-</sup>): 354 (M-H).

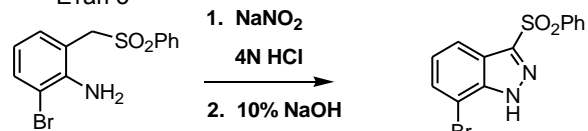
## Етап 2



## 6-Бromo-2-[(фенілсульфоніл)метил]анілін

Каталітична гідрогенізація 6-bromo-2-нітробензилфенілсульфону (0,36г, 1ммоль) у присутності платини на вугіллі, дисульфиду та водню (45 psi) в етиловому спирті (40мл) протягом 1 години забезпечує реакційну суміш. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт і концентрують in vacuo для одержання названої сполуки у вигляді світло-бурої твердої речовини (0,32г, 99%). Т.пл.: 174-177°C. MS (ES<sup>+</sup>): 326 (M+H).

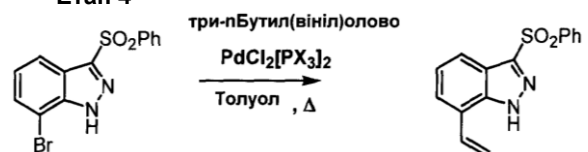
## Етап 3



## 7-Бromo-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол

Розчин NaNO<sub>2</sub> (0,91г, 13,35ммоль) у H<sub>2</sub>O (10мл) додавали до розчину 6-bromo-2-[(фенілсульфоніл)метил]аніліну (2,9г, 8,9ммоль) у 70мл 4 N HCl при приблизно 5°C. Реакційну суміш перемішували протягом 30хв. при 0°C і нейтралізували 10% NaOH. Утворену в результаті тверду речовину збирали шляхом фільтрації, промивали водою й очищали шляхом флеш-хроматографії (25% етилацетату/петролейного етеру) для одержання названої сполуки у вигляді рожевої твердої речовини (2,27г, 91%) Т.пл.: 173 -175°C, MS (ES<sup>-</sup>) 335 (M-H).

## Етап 4



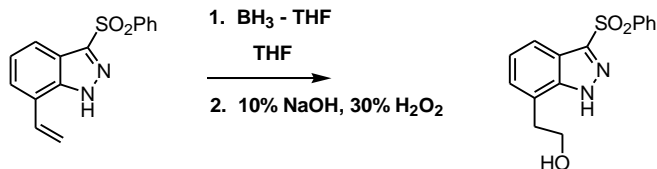
## 3-(Фенілсульфоніл)-7-вініл-1H-індазол

Суміш 7-bromo-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазолу (2,72г, 8,07ммоль) та дихлоробіс(три-отолілфосфін)-паладію(II) (0,94г, 1,2ммоль) розчиняли у толуолі (220мл) і перемішували протягом 10 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Додавали трибутил(вініл)олово (3,3г, 10,55ммоль) і суміш піддавали дефлегмації протягом 15хв. або до почорніння. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (150мл), 1М KF (25мл) і перемішували протягом 12 годин. Утворений в результаті осад солі олова видаляли шляхом фільтрування з відсмоктуванням і органічний шар промивали водою

(100мл), потім сольовим розчином і висушували над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували й концентрували in vacuo. Очищення шляхом флеш-хроматографії (40% етилацетату/петролейного етеру) забезпечу-

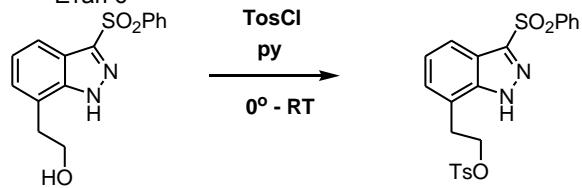
вало названу сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (2,02г, 88%). Т.пл.: 129-130°C. MS (ES+): 285 (M+H).

## Етап 5



2-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етанол  
До розчину 3-(фенілсульфоніл)-7-вініл-1H-індазолу (2,0г, 7,04ммоль) у THF (40мл) при 0°C по краплях додавали  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  (15мл розчину 1M THF, 15ммоль). Розчин перемішували протягом 3 годин при 0°C і повільно додавали  $\text{H}_2\text{O}$  (20мл). До цієї суміші додавали 10%  $\text{NaOH}$  (17мл), 30%  $\text{H}_2\text{O}_2$  (15мл) і суміш інтенсивно перемішували при кімнатній температурі до наступного дня. Суміш розподіляли між етилацетатом та  $\text{H}_2\text{O}$  і водний шар екстрагували етилацетатом (2×50мл). Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на силікагелі (50% етилацетату/дихлорометану) забезпечувала названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (1,42г, 66%). Т.пл.: 137-138°C. MS (ES+): 303 (M+H).

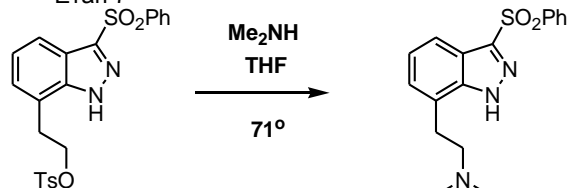
## Етап 6



2-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил 4-метилбензолсульфонат

До розчину 2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етанолу (0,64г, 2,12ммоль) у безводному дихлорометані (30мл) при 0°C додавали піридин (0,43мл) та толуолсульфоніл хлорид (0,475г, 2,5ммоль). Розчин перемішували протягом 12 годин при кімнатній температурі. Суміш концентрували in vacuo і захоплювали в етилацетаті (30мл). Органічний шар промивали 2M  $\text{HCl}$ , (2×25мл), сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на силікагелі (50% етилацетату/петролейного етеру) забезпечувала названу сполуку у вигляді білої піни (0,9г, 93%). Т.пл.: 61-64°C. MS (ES-): 455 (M-H).

## Етап 7

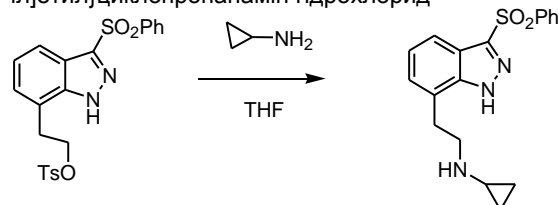


N,N-Диметил-N-{2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил}амін гідрохлорид  
Розчин 2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-

іл]етил 4-метилбензолсульфонату (0,137г, 0,3ммоль) у безводному THF (2мл) додавали до надлишкової кількості диметиламіну (0,5мл розчину 2M THF, 1ммоль) і нагрівали до 71°C протягом 24 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом та  $\text{H}_2\text{O}$  і водний шар екстрагували етилацетатом (10мл). Комбіновані органічні шари промивали 2M  $\text{NaOH}$ , (2×15мл), сольовим розчином, висушували ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Продукт пропускали через силікагель з елюванням (20%  $\text{EtOH}/2\text{N}$  аміаку/дихлорометану) для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (0,049г, 77%). Цю тверду речовину розчиняли в діетиловому етері й обробляли 1 N  $\text{HCl}$  в діетиловому етері (0,12мл, 0,12ммоль) для одержання білого осаду, який відокремлюють шляхом вакуум-фільтрації. Т.пл.: 76-80°C. MS (ES-): 328 (M-H).

## Приклад 172

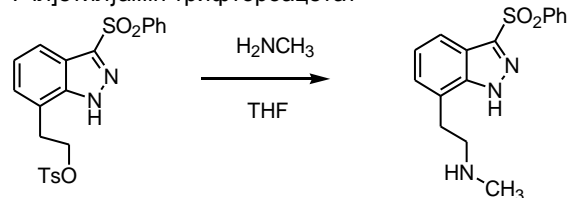
N-{2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил}циклопропанамін гідрохлорид



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, етап 7, і використовуючи циклопропіламін, одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини, т.пл. 115-117°C, MS: (M+H) 342.

## Приклад 173

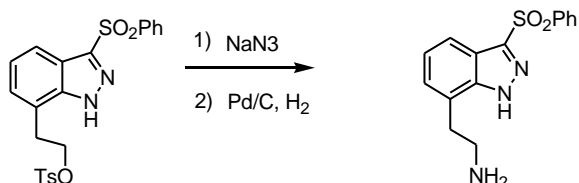
N-Метил-N-{2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил}амін трифторацетат



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, етап 7, і використовуючи метиламін і замінюючи трифторооцтову кислоту на  $\text{HCl}$ , одержували названу сполуку у вигляді прозорого скла, MS: (M+H) 316.

## Приклад 174

{2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил}амін гідрохлорид



Етап 1) 7-(2-Азидоетил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол

До розчину 2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил 4-метилбензол-сульфонату (0,14г, 0,3ммоль) у безводному DMF (2,5мл) додавали азид натрію (0,06г, 0,9ммоль) і нагрівали до 100°C протягом 6 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом та H<sub>2</sub>O і водний шар екстрагували етилацетатом (10мл). Комбіновані органічні шари промивали сольовим розчином (1×15мл), висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на силікагелі (40% етилацетату/петролейного етеру) забезпечувала азид у вигляді білої твердої речовини (0,08г, 86%). Т.пл.: 105-107°C. MS (ES<sup>-</sup>): 326 (M-H).

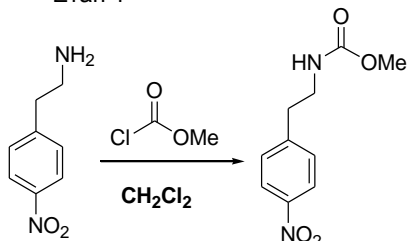
Етап 2) {2-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-7-іл]етил}амін гідрохлорид

7-(2-Азидоетил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол (0,08г, 0,20ммоль) відновлювали шляхом каталітичної гідрогенізації у присутності паладію на вугіллі та водню (40 psi) в етанолі (30мл) протягом 4 годин. Реакційну суміш фільтрували крізь целіт і концентрували in vacuo для одержання білої твердої речовини (0,06г, 99%). Цю тверду речовину розчиняли в діетиловому етері й обробляли 1N HCl у діетиловому етері (0,21мл, 0,21ммоль) для одержання жовто-бурого осаду, який відокремлюють шляхом вакуум-фільтрації. Т.пл.: 157-160°C. MS (ES<sup>-</sup>): 300 (M-H).

Приклад 175

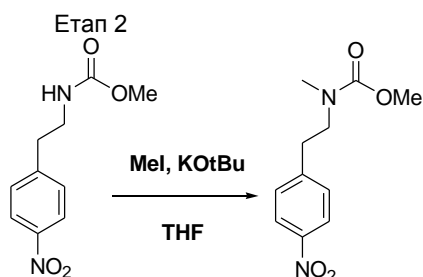
N-Метил-N-[2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]етил]амін

Етап 1



Метил [2-(4-нітрофеніл)етил]карбамат

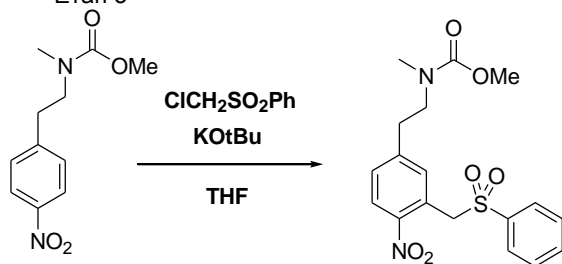
До перемішаного розчину [2-(4-нітрофеніл)етил]аміну (6,06г, 30ммоль) у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (75мл), MeOH (5мл) та TEA (9,5мл) при 0°C по краплях додавали хлорометилформат (3,39г, 36ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 год концентрували in vacuo і розподіляли між етилацетатом та водою; водний шар екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні шари промивали водою (50мл) та сольовим розчином (50мл). Органічний шар висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й концентрували під зниженим тиском для одержання жовтої твердої речовини (6,6г, 98%). Т.пл.: 38°C. MS (ES<sup>-</sup>): 223 (M-H).



Метил метил[2-(4-нітрофеніл)етил]карбамат

До перемішаного розчину метил[2-(4-нітрофеніл)етил]карбамату (224мг, 1ммоль) у THF (2мл) послідовно додавали KO<sup>t</sup>Bu (201мг, 1,8ммоль) та MeI (256мг, 1,8ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 12 год при кімнатній температурі. Реакційну суміш розводили водою (5мл), екстрагували EtOAc (2×15мл). Органічну фазу промивали водою та сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували й концентрували під зниженим тиском. Хроматографія на силікагелі (40% етилацетат/петролейного етеру) забезпечувала названу сполуку у вигляді напівтвердої речовини (160мг, 67.2%). MS (ES<sup>+</sup>): 239 (M+H)<sup>+</sup>.

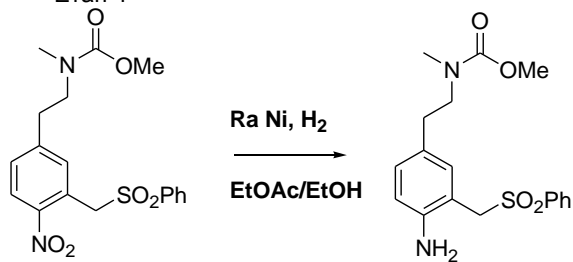
Етап 3



Метил метил (2-{4-нітро-3-[(фенілсульфоніл)метил]феніл}етил)карбамат

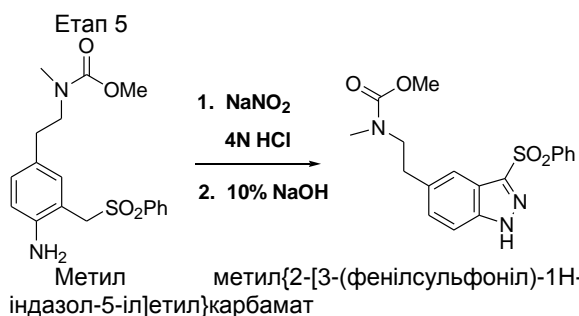
Застосовуючи практично такий самий спосіб, як описано у Прикладі 171, етап 1, і використовуючи метил метил[2-(4-нітрофеніл)етил]карбамат (2,47г, 10,38ммоль), одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,06г, 51%). Т.пл.: 42°C, MS (ES<sup>+</sup>): 393 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 4



Метил (2-{4-аміно-3-(фенілсульфоніл)метил}феніл)етил)метилкарбамат

Каталітична гідрогенізація метил метил (2-{4-нітро-3-[(фенілсульфоніл)метил]феніл}етил)карбамату (1,8г, 4,6ммоль) у присутності нікелю Ренея та водню (45 psi) в етилацетаті/етанолі (60мл) протягом 2 год забезпечує реакційну суміш. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт і концентрують in vacuo для одержання названої сполуки у вигляді світло-бурої твердої речовини (1,36г, 82%). Т.пл.: 95-96°C. MS (ES<sup>+</sup>): 363 (M+H)<sup>+</sup>.



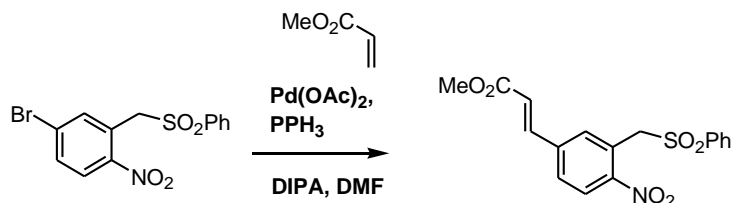
Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, етап 3, і використовуючи метил (2-{4-аміно-3-[(фенілсульфо-ніл)метил]феніл}етил)метилкарбамат (0,362г, 1ммоль), одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини, (0,29г, 78%). Т.пл.: 145-147°C, MS (ES+): 374 (M+H)<sup>+</sup>.



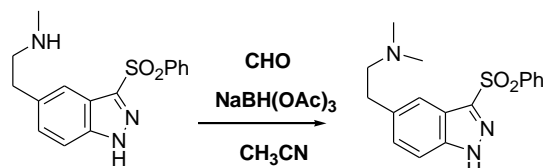
До розчину метил метил{2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]етил}карбамату (250мг, 0,67ммоль) в етиленгліколі (7мл) додавали H<sub>2</sub>NNH<sub>2</sub> (110мг, 3,35ммоль), KOH (1,38 г 10,05ммоль) і нагрівали до 110°C до наступного дня. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали воду і суміш екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні шари промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували під зниженим тиском для одержання залишку, який розтирали з CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, для одержання названої сполуки у вигляді твердої речовини кремового кольору, 210 мг (99%) Т.пл.: 186-188°C, MS (ES+): 316 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 176

Етап 2



Розчин 5-бromo-2-нітробензил фенілсульфону (0,356г, 1ммоль) та метилакрилату (0,172г, 2ммоль) в сухому DMF (3мл) нагрівали при 100°C в атмосфері азоту у присутності діізопропіламіну (0,21мл, 1,75ммоль), Pd(OAc)<sub>2</sub> (5мг, 0,02ммоль) та

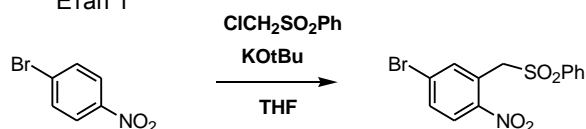


До розчину N-метил-N-((2-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]етил)аміну (38мг, 0,12ммоль) в ацетонітрилі (3мл) додавали NaBH(OAc)<sub>3</sub> (100мг, 0,48ммоль), формальдегід (0,027мл, 0,36ммоль) і перемішували при кімнатній температурі протягом 3год. Реакційну суміш виливали у крижану воду і MeCN видаляли під зниженим тиском. Утворену в результаті суспензію екстрагували CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. Органічні екстракти промивали водою, сольовим розчином, висушували (MgSO<sub>4</sub>) і концентрували до залишку, який розчиняли у MeOH і обробляли невеликою надлишковою кількістю HCl (1N/Et<sub>2</sub>O) для одержання потрібного продукту у формі моносоли HCl (43мг, 98%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл.: 108-110°C. MS (ES+): 330 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 177

N,N-Диметил-N-((3-((фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл)пропіл)амін трифторацетат

Етап 1



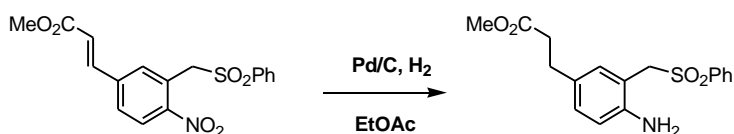
До перемішаного розчину 1-бromo-4-нітробензолу (5,05г, 25ммоль) та хлорометилфенілсульфону (4,76г, 25ммоль) у сухому THF (50мл) при -65°C в атмосфері азоту додають 1,0M KO<sup>t</sup>Bu у THF (55мл, 55ммоль). Темно-пурпуровий реакційний суміш дають нагрітися до 0°C протягом 1,5 год, а потім обробляють кристалічною оцтовою кислотою (4мл). Реакційну суміш розводять водою (100мл) та насиченим водним розчином NaHCO<sub>3</sub> (100мл), а потім екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2×200мл). Екстракти висушують (MgSO<sub>4</sub>) і концентрують in vacuo до світло-оранжевої твердої речовини. Розтирання з етилацетатом та гексанами забезпечує названу сполуку у вигляді блідо-жовтої твердої речовини (6,45г, 72%). Т.пл.: 143-144°C. MS (ES-): 354 (M-H)<sup>+</sup>.

PPh<sub>3</sub> (10мг, 0,04ммоль) протягом 3 днів. Після охолодження до кімнатної температури додавали воду і розчин екстрагували етилацетатом (3×15мл). Органічні шари промивали водою, потім сольовим розчином і висушували (MgSO<sub>4</sub>). Випарювання розчинника під зниженим тиском забезпечувало залишок, який очищали шляхом колон-

кової хроматографії (40% етилацетату/гексану) для одержання названої сполуки у вигляді жовтої

твердої речовини (0,30г, 83%). Т.пл.: 165-166°C. MS (ES-): 360 (M-H)<sup>+</sup>.

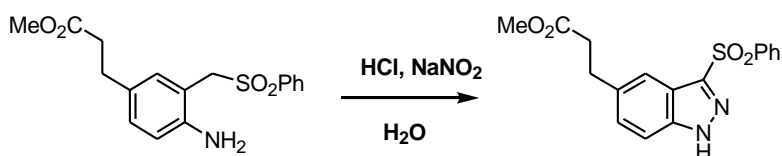
## Етап 3



Метил 3-{4-аміно-3-[(фенілсульфоніл)метил]феніл}пропаноат  
Цю сполуку одержували шляхом каталітичної гідрогенізації метил (2E)-3-{4-нітро-3-[(фенілсульфоніл)метил]феніл}акрилату (3,33г, 9,22ммоль) у присутності паладію на вугіллі та

водню (45 psi) в етилацетаті (100мл) протягом 4год. Реакційну суміш фільтрують крізь целіт і концентрують in vacuo для одержання названої сполуки у вигляді білої твердої речовини (3,07г, 99%). Т.пл.: 59-60°C. MS (ES+): 334 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 4

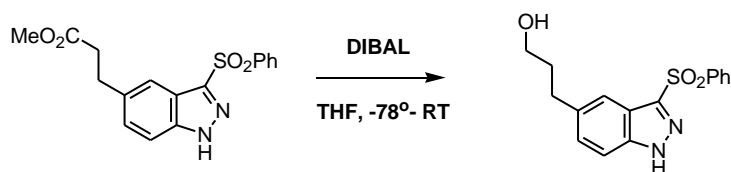


Метил 3-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропаноат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, етап 3, і використовуючи метил 3-{4-аміно-3-

[(фенілсульфоніл)метил]феніл}пропаноат (2,8г, 8,4ммоль), одержували названу сполуку у вигляді червоної твердої речовини (2,2г, 73%). Т.пл.: 115-117°C. MS (ES+): 345 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 5

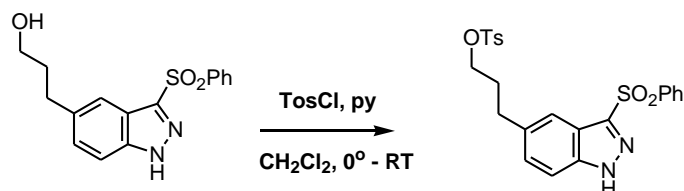


3-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропан-1-ол

Розчин метил 3-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропаноату (2,0г, 5,8ммоль) у безводному THF (120мл) в атмосфері N<sub>2</sub> охолоджували до -78°C, обробляли DIBAL-H (1,0M у THF; 23мл), давали нагрітися до кімнатної температури, перемішували протягом 12 год, охолоджували до 0°C, повільно гасили насиченим розчином

Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (12мл) і фільтрували. Осад на фільтрі промивали етилацетатом. Комбіновані фільтрати висушували над MgSO<sub>4</sub> і концентрували під зниженим тиском. Очищення утвореного в результаті залишку шляхом флеш-хроматографії (60% етилацетат/гексан) забезпечувало названу сполуку у вигляді кремової твердої речовини (1,56г, 83%), Т.пл.: 92-96°C. MS (ES+): 317 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 6

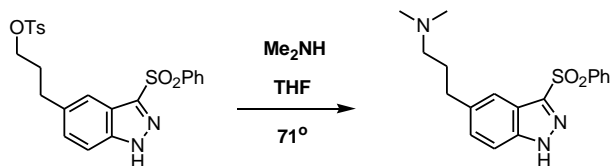


3-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл 4-метилбензолсульфонат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, етап 6, і викорис-

товуючи 3-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропан-1-ол (1,52г, 4,8ммоль), одержували названу сполуку у вигляді білої піни (1,28г, 57%). Т.пл.: 58-60°C. MS (ES+): 471 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 7



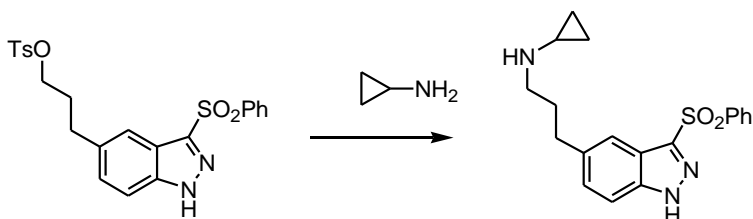
N,N-Диметил-N-{3-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл}амін трифтороацетат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, етап 7, і використовуючи 3-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл 4-метилбензолсульфонат (125мг,

0,26ммоль), одержували названий продукт у вигляді кремової твердої речовини (83мг, 93%). Т.пл.: 75-80°C. MS (ES+): 344 (M+H)<sup>+</sup>.

## Приклад 178

N-{3-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл}циклопропанамін трифтороацетат

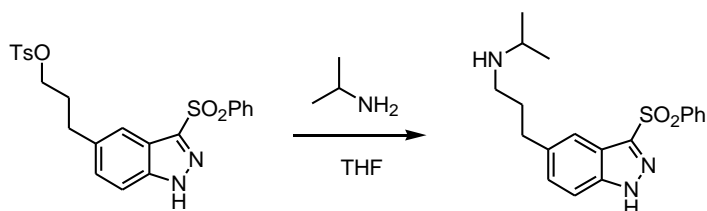


Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 177, етап 7, і використовуючи циклопропіламін і замінюючи трифторооцтову кислоту на HCl, одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини, т.пл.

68-169°C, MS (M+H)<sup>+</sup> 356

## Приклад 179

N-Ізопропіл-N-{3-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл}амін трифтороацетат



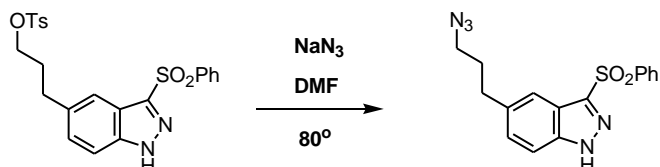
Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 177, етап 7, і використовуючи ізопропіламін і замінюючи трифторооцтову кислоту на HCl, одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини, т.пл. 169-171°C,

MS, (M+H)<sup>+</sup> 358

## Приклад 180

{3-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл}амін трифтороацетат

## Етап 1

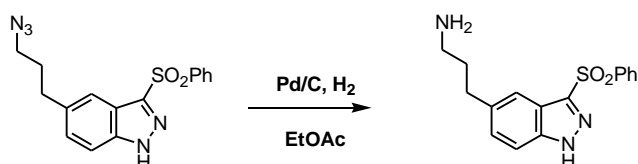


5-(3-Азидопропіл)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 174, етап 1, і використовуючи 3-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-

іл]пропіл 4-метилбензолсульфонат (350мг, 0,75ммоль), одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (220мг, 86%). Т.пл.: 133-135°C. MS (ES-): 340 (M-H)<sup>+</sup>.

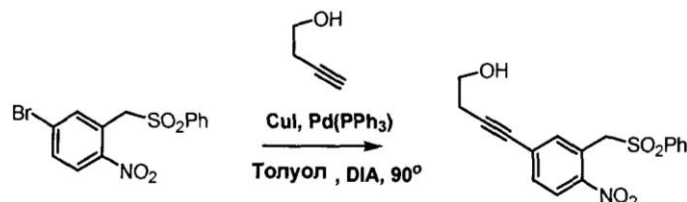
## Етап 2



{3-[3-(Фенілсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропіл}амін трифтороацетат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 174, Етап 2, і використовуючи 5-(3-азидопропіл)-3-(фенілсульфоніл)-1Н-індазол (200мг, 0,59ммоль), одержували на-

#### Етап 1



4-{4-нітро-3-[(фенілсульфоніл)метил]феніл}бут-3-ин-1-ол

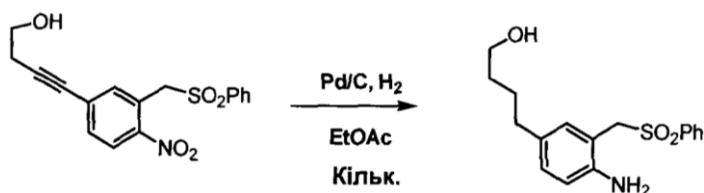
Розчин 5-бromo-2-нітробензил фенілсульфону (2,5г, 7,02ммоль), діізопропіламіну (4,92мл, 35,1ммоль) та гомопротаргілового спирту (0,59мл, 7,72ммоль) у дегазованому толуолі (30мл) одночасно обробляли CuI (66,8мг, 0,35ммоль) та тетракіс(трифенілфосфін)-паладієм(0) (742мг, 0,35ммоль), нагрівали до 90°C, перемішували протягом 15 хвилин в атмо-

сфері азоту, охолоджували до кімнатної температури, розводили етилацетатом (10мл) і фільтрували крізь целіт. Фільтрат промивали водою (25мл), потім сольовим розчином і висушували над MgSO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo. Очищення утвореного в результаті залишку шляхом флеш-хроматографії (40% етилацетату/петролейного етеру) забезпечувало названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (2,15г, 89%). Т.пл.: 129°C. MS (ES<sup>-</sup>): 344 (M-H)<sup>+</sup>.

#### Приклад 181

{4-[3-(Фенілсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутил}амін гідрохлорид

#### Етап 2

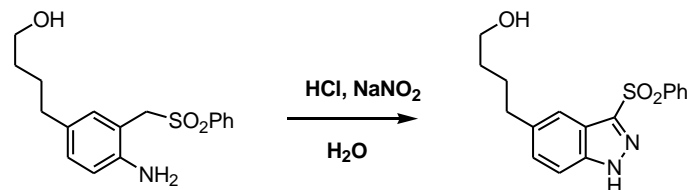


4-{4-Аміно-3-[(фенілсульфоніл)метил]феніл}бутан-1-ол

Каталітична гідрогенізація 4-{4-нітро-3-[(фенілсульфоніл)метил]феніл}бут-3-ин-1-олу (1,0г, 2,85ммоль) у присутності паладію на вугіллі та водню (45 psi) в етилацетаті (30мл) протягом

24 год забезпечувала реакційну суміш. Цю реакційну суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували in vacuo для одержання названої сполуки у вигляді жовтої твердої речовини (0,907г, 99%). Т.пл.: 70-72.5°C. MS (ES<sup>+</sup>): 320 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Етап 3



4-[3-(Фенілсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутан-1-ол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 3, і використовуючи 4-{4-аміно-3-[(фенілсульфоніл)-

метил]феніл}бутан-1-ол (0,725г, 2,27ммоль), одержували названий продукт у вигляді червоної твердої речовини або світло-рожевої твердої речовини (0,605г, 81%). Т.пл.: 215-216°C. MS (ES<sup>+</sup>): 331 (M+H)<sup>+</sup>.

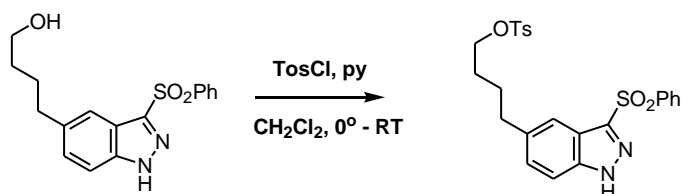


161

94053

162

Етап 4

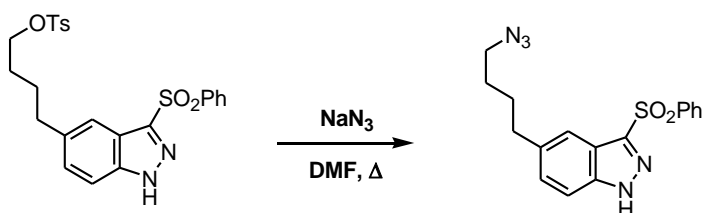


4-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутил  
4-метилбензолсульфонат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 6, і використовуючи 4-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-

іл]бутан-1-ол (0,5г, 1,53ммоль), одержували названу сполуку у вигляді світло-оранжевої твердої речовини (0,703г, 95%). Т.пл.: 157-159°C. MS (ES+): 485 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 5

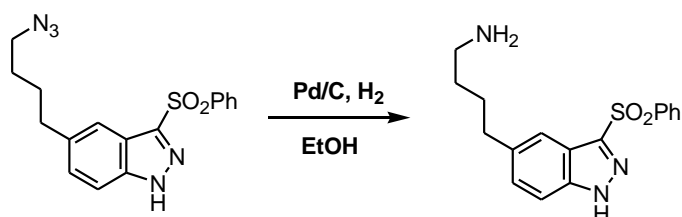


5-(4-Азидобутил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 174, Етап 1, і використовуючи 4-[3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-

іл]бутил 4-метилбензолсульфонат (133мг, 0,27ммоль), одержували названу сполуку у вигляді прозорого скла (94мг, 96%). MS (ES+): 356 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 6



{4-[3-(Фенілсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутил}амін

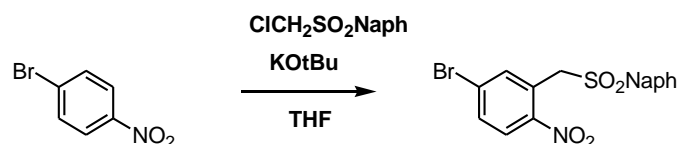
Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 174, Етап 2, і використовуючи 5-(4-азидобутил)-3-(фенілсульфоніл)-1H-індазол (94мг, 0,264ммоль), одержували на-

звану сполуку у вигляді білої твердої речовини (65мг, 86%). Т.пл.: 120-125°C. MS (ES+): 330 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 182

N,N-Диметил-N-{3-[3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл}амін гідрохлорид

Етап 1

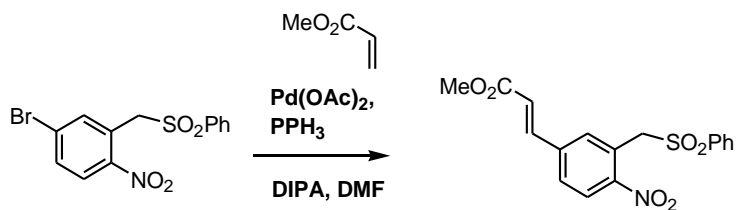


5-Бromo-2-нітробензил нафтил сульфон

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 177, Етап 1, і використовуючи 1-бромо-4-нітробензол (5,05г, 25ммоль)

та хлорометилнафтилсульфон (7,1г, 30ммоль), одержували названий продукт у вигляді світлої жовто-бурої твердої речовини (8,6г, 85%). Т.пл.: 165-168°C. MS (ES-): 404 (M-H)<sup>+</sup>.

## Етап 2

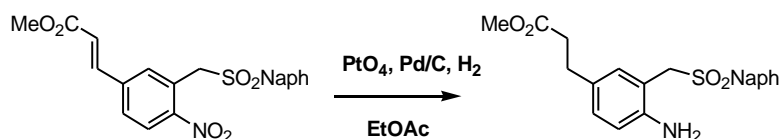


Метил 3-((4-нітро-3-((нафтилсульфоніл)метил)феніл)пропаноат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 177, Етап 2, і використовуючи 5-бromo-2-нітробензил нафтил сульфон

(0,540г, 1,33ммоль), одержували названий продукт у вигляді світлої жовто-бурої твердої речовини (0,438г, 80%). Т.пл.: 178°C. MS (ES-): 410 (M-H)<sup>+</sup>.

## Етап 3

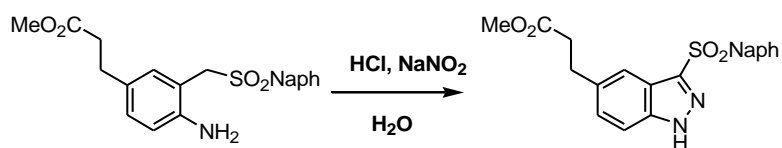


Метил 3-((4-аміно-3-((нафтилсульфоніл)метил)феніл)пропаноат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 177, Етап 3, і викорис-

товуючи метил (2E)-3-(4-нітро-3-((нафтилсульфоніл)метил)феніл)акрилат (2,5г, 6,0ммоль), одержували названу сполуку у вигляді бурого смоли (2,1г, 90%). MS (ES+): 384 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 4

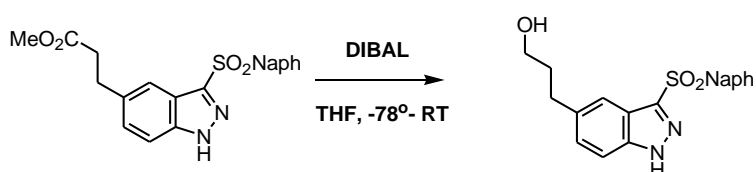


Метил 3-[[3-(Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропаноат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 3, і використовуючи метил 3-((4-аміно-3-

[(нафтилсульфоніл)метил] феніл]пропаноат (1,2г, 3,11ммоль), одержували названу сполуку у вигляді світло-бурої твердої речовини (1,02г, 83%). Т.пл.: 60-65°C. MS (ES+): 395 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 5

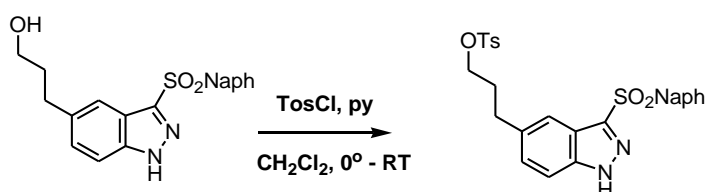


3-[[3-(Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропан-1-ол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 177, Етап 5, і використовуючи метил 3-[[3-(нафтилсульфоніл)-1H-

індазол-5-іл]пропаноат (1,0г, 2,5ммоль), одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (0,83г, 89%). Т.пл.: 170°C. MS (ES+): 367 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 6



3-[[3-(Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропіл 4-метилбензолсульфонат

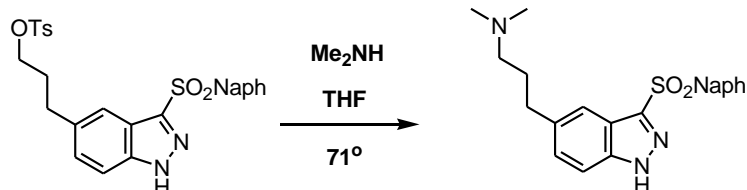
Застосовуючи практично таку саму процедуру,

як описано у Прикладі 171, Етап 6, і використовуючи 3-[[3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]пропан-1-ол (0,763г, 2,08ммоль), одержували

названий продукт у вигляді білої піни (0,8г, 74%).

Т.пл.: 66-68°C. MS (ES<sup>+</sup>): 521 (M+H)<sup>+</sup>.

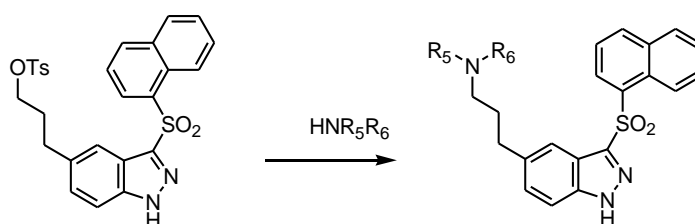
Етап 7



N,N-Диметил-N-(3-((3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл)пропіл)амін гідрохлорид

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 7, і використовуючи 3-((3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл)пропіл 4-метилбензолсульфонат

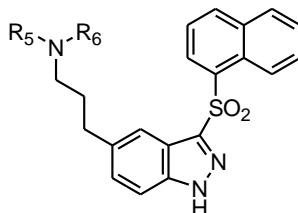
(100мг, 0,19ммоль), одержували названу сполуку у вигляді кремової твердої речовини (73мг, 99%). Т.пл.: 247-248°C. MS (ES<sup>+</sup>): 394 (M+H)<sup>+</sup>.



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 7, і використовуючи 3-((3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл)пропіл 4-метилбензолсульфонат та потрібний

амін, сполуки, показані в Таблиці, одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

Таблиця X



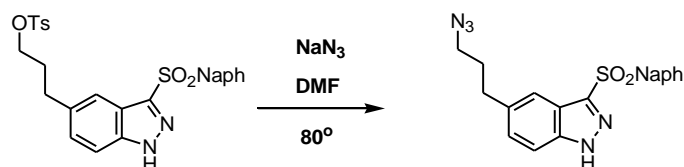
Пр. №	R5	R6	Т.пл. °C	[M+H] <sup>+</sup>
183	CH <sub>3</sub>	H	155-160	380
184	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	228-232	393
185	ізопропіл	H	160-163	408
186	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	205-207	408
187	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		135-138	420

Приклад 188

{3-((3-(Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-

іл)пропіл)амін

Етап 1



5-((3-Азидопропіл)-3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 174, Етап 1, і використовуючи 3-((3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-

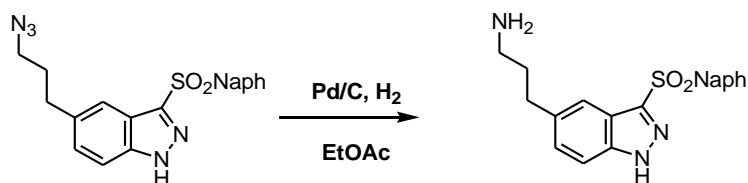
іл)пропіл 4-метилбензолсульфонат (135мг, 0,26ммоль), одержували названу сполуку у вигляді прозорого скла (97мг, 96%). MS (ES<sup>-</sup>): 390 (M-H)<sup>+</sup>.

167

94053

168

Етап 2



{3-[3-(Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]пропіл}амін

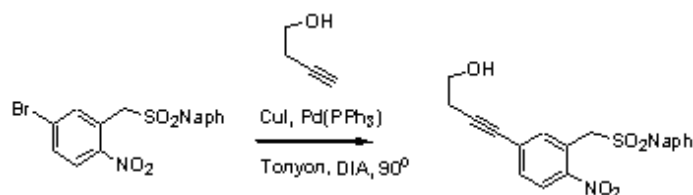
Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 174, Етап 2, і використовуючи 5-(3-азидопропіл)-3-(нафтилсульфоніл)-1Н-індазол (96мг, 0,25ммоль), одержували на-

звану сполуку у вигляді кремової твердої речовини (90мг, 99%). Т.пл.: 92-94°C. MS (ES+): 366 (M+H)<sup>+</sup>.

Приклад 189

{4-[3-(Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутил}амін гідрохлорид

Етап 1

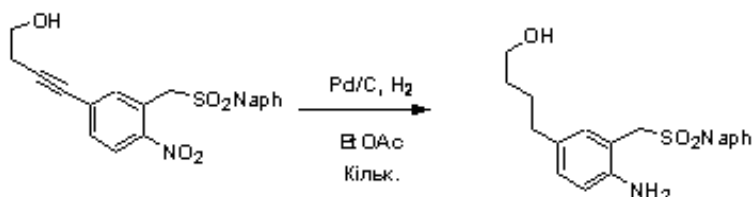


4-{4-нітро-3-[(нафтилсульфоніл)метил]феніл}бут-3-ун-1-ол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 181, Етап 1, і викорис-

товуючи 5-бромо-2-нітробензил нафтил сульфон (5000мг, 12,3ммоль), одержували названу сполуку у вигляді жовтуватої твердої речовини (4381мг, 90%). Т.пл.: 155°C. MS (ES-): 394 (M-H)<sup>+</sup>.

Етап 2

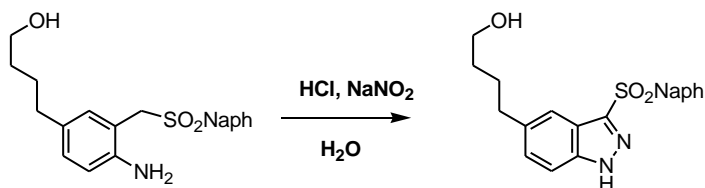


4-{4-Аміно-3-[(нафтилсульфоніл)метил]феніл}бутан-1-ол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 181, Етап 2, і використовуючи 4-{4-нітро-3-[(нафтилсульфоніл)метил]

феніл}бут-3-ин-1-ол (1750мг, 4,4ммоль), одержували названу сполуку у вигляді жовтої твердої речовини (1616мг, 99%). Т.пл.: 80-85°C. MS (ES+): 370 (M+H)<sup>+</sup>.

Етап 3

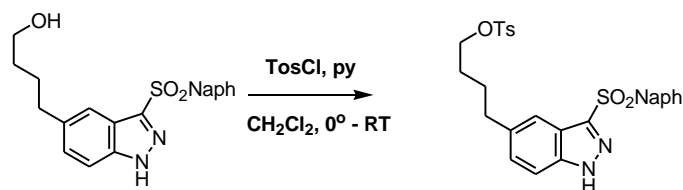


4-[3-(Нафтилсульфоніл)-1Н-індазол-5-іл]бутан-1-ол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 3, і використовуючи 4-{4-аміно-3-

[(нафтилсульфоніл)метил]феніл}бутан-1-ол (1,6г, 4,3ммоль), одержували названу сполуку у вигляді світло-рожевої твердої речовини (1,64г, 99%). Т.пл.: 138-139°C. MS (ES-): 379 (M-H)<sup>+</sup>.

## Етап 4

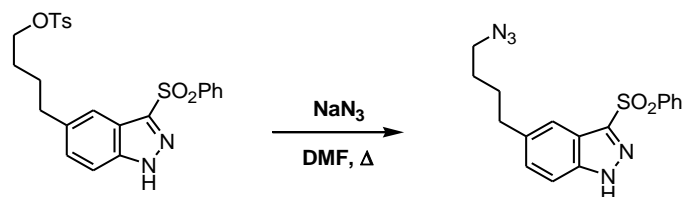


4-[3-(Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутил 4-метилбензолсульфонат

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 6, і викорис-

товуючи 4-[3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутан-1-ол (1,6г, 4,2ммоль), одержували названу сполуку у вигляді білої піни (2,02г, 90%). Т.пл.: 63-66°C. MS (ES+): 535 (M+H)<sup>+</sup>.

## Етап 5

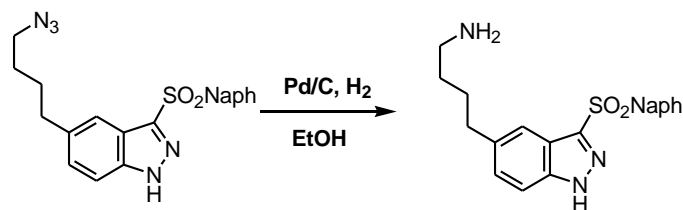


5-(4-Азидобутил)-3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 174, Етап 1, і використовуючи 4-[3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-

іл]бутил 4-метилбензолсульфонат (150мг, 0,28ммоль), одержували названу сполуку у вигляді прозорого скла (104мг, 92%). MS (ES+): 406 (M+H)<sup>+</sup>.

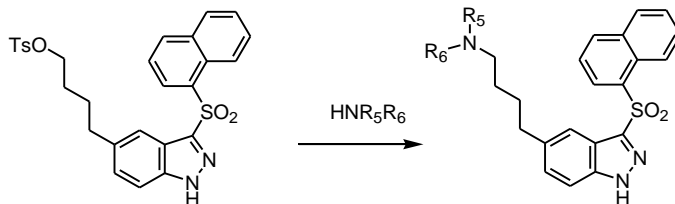
## Етап 6



{4-[3-(Нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутил}амін гідрохлорид

Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 17 Етап 2, і використ-

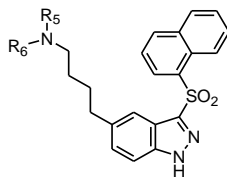
овуючи 5-(4-азидобутил)-3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол (104мг, 0,25ммоль), одержували названу сполуку у вигляді білої твердої речовини (91мг, 94%). Т.пл.: 150-152°C. MS (ES+): 380 (M+H)<sup>+</sup>.



Застосовуючи практично таку саму процедуру, як описано у Прикладі 171, Етап 7, і використовуючи 3-[3-(нафтилсульфоніл)-1H-індазол-5-іл]бутил 4-метилбензолсульфонат та потрібний

амін, сполуки, показані в Таблиці XI одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

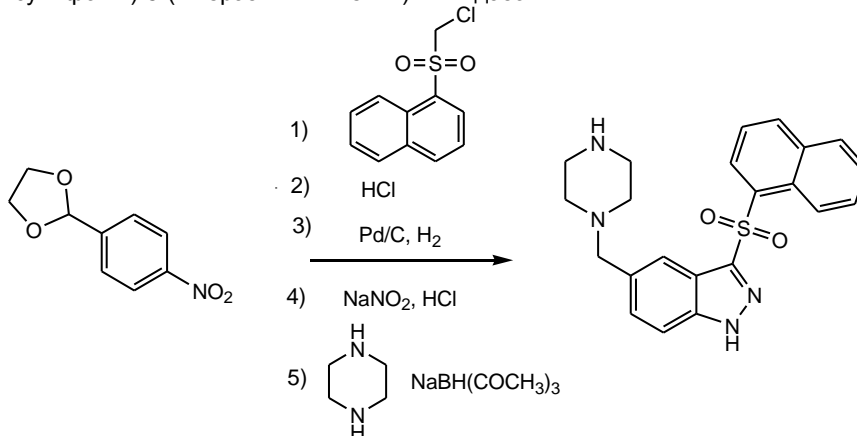
Таблиця XI



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

## Приклад 195

3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(піперазин-1-ілметил)-1H-індазол



## Етап 1:

2-[3-(Нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-феніл]-[1,3] діоксолан

Суміш 2-(4-нітро-феніл)-[1,3] діоксолану (1,85г, 9,5ммоль) та 1-хлорометан-сульфоніл-нафталіну (2,74г, 11,4ммоль) перемішували у THF (50мл) при -78°C у колбі з круглим дном в атмосфері азоту. По краплях додавали розчин 1М t-бутоксиду калію (19мл, 19ммоль) протягом півгодинного періоду. Температуру давали піднятися до 40°C і реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш виливали у холодну 2N HCl, екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Сполуку очищали шляхом нормально-фазової HPLC на колонці з силікагелем, застосовуючи елюент 40% EtOAc/гексану, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (3,03г, 7,6ммоль).

## Етап 2:

3-(Нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-бензальдегід

Суміш 2-[3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-феніл]-[1,3] діоксолану (3,03г, 7,6ммоль) та 2N HCl (4мл, 8ммоль) у THF (30мл) перемішували при 40°C протягом 4 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розводили водою, екстрагують CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі для одержання названої сполуки (2,56г, 7,22ммоль).

## Етап 3:

4-Аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-бензальдегід

Суміш 3-(нафталін-1-сульфонілметил)-4-нітро-бензальдегіду (2,5г, 7,22ммоль) та 10%Pd/C у THF (10мл) та метанолі (20мл) гідрогенізували в апараті Парра для гідрогенізації (250мл) при 52 lb/in<sup>2</sup> до наступного дня. Суміш фільтрували крізь целіт і фільтрат концентрували у вакуумі, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (2,4г, 6,85ммоль).

## Етап 4:

3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегід

Суміш 4-аміно-3-(нафталін-1-сульфонілметил)-бензальдегіду (2,4г, 6,85ммоль) у THF (10мл) та 4M HCl (20мл) перемішували у колбі з круглим дном при 3°C. Додавали розчин нітриту натрію (0,49г, 7,19ммоль) у H<sub>2</sub>O (2мл). Реакційну суміш виливали у холодний розчин насиченого бікарбонату натрію (100мл) і екстрагували EtOAc. Сполуку висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі, для одержання названої сполуки у вигляді кремової твердої речовини (1,84г, 5,5ммоль).

## Етап 5:

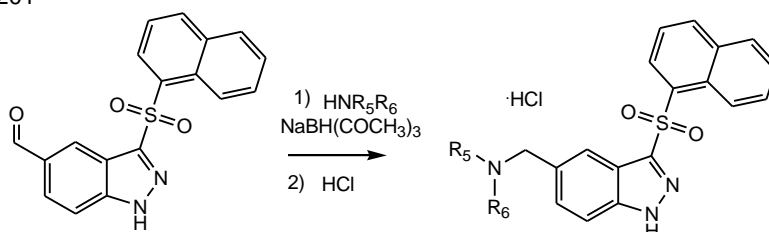
3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(піперазин-1-ілметил)-1H-індазол

Суміш 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегіду (0,17г, 0,5ммоль), піперазину

(0,2мл, 2,0ммоль) та триацетоксиборогидриду натрію (0,15г, 0,7ммоль) у дихлороетані (5мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 24год. По завершенню розчинник видаляли *in vacuo*, необроблений матеріал диспергували у воді і рівень pH доводили до 3,4. Твердий матеріал відфільтровували і промивали холодною водою для одержання після висушування потріб-

ного матеріалу у формі вільної основи. Останню перетворювали на гідрохлоридну сіль шляхом розчинення у метанолі, з наступною обробкою надлишковою кількістю 2N HCl та відкачуванням летких речовин *in vacuo*, для одержання названої сполуки у формі гідрохлоридної солі, т.пл.>200°C; MS (ES) *m/z* 406.

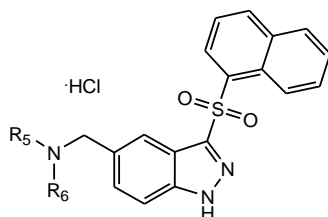
#### Приклади 196-201



Застосовуючи практично таку саму процедуру відновного амінування, як описано у Прикладі 195, Етап 5, і використовуючи потрібний амін та

обробку вільної основи HCl; сполуки, показані в Таблиці XII одержували й розпізнавали шляхом HPLC та мас-спектрометричних аналізів.

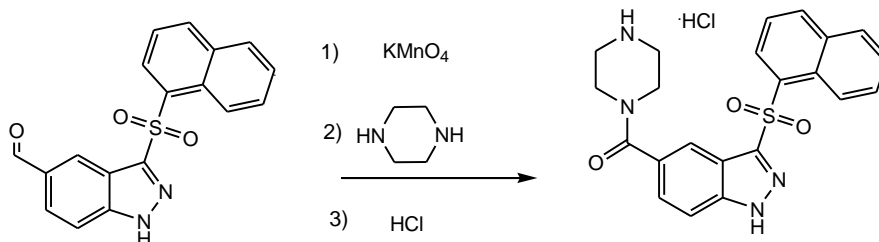
Таблиця XII



Пр. №	NR5R6	Т.пл. °C	MSm/z
196	4-метилпіперазин-1-іл	>200	419,1
197	3-метилпіперазин-1-іл	>200	421,1
198	3,5-диметилпіперазин-1-іл	>200	433,1
199	(3S)-3-метилпіперазин-1-іл	178-181	419,2
200	(3R)-3-метилпіперазин-1-іл	179-181	419,2
201	(3R)-3-амінопіролідин-1-іл	>200	405,1

#### Приклад 202

##### 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(піперазин-1укарбоніл)-1H-індазол



Етап 1: 3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбонова кислота

Суміш 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегіду (0,15г, 0,44ммоль) та KMnO<sub>4</sub> (0,03г, 0,29ммоль) перемішували у CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (4:1) протягом 1 години. Реакційну суміш підкислювали 2N HCl, перемішували з насиченим бісульфітом натрію протягом 10 хвилин, потім екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували *in vacuo* для одержання названої сполуки (0,13г, 3,9ммоль).

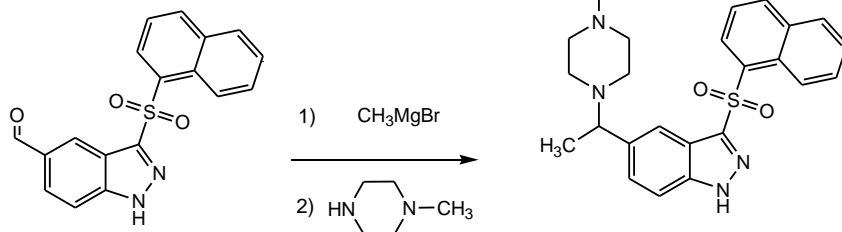
Етап 2: 3-(1-Нафтилсульфоніл)-5-(піперазин-1укарбоніл)-1H-індазол

Суміш 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбонової кислоти (0,13г, 0,39ммоль), піперазину (0,036г, 0,42ммоль) та 1-[3-(диметиламіно) пропіл]-3-етилкарбодіімід гідрохлориду (0,08г, 0,42ммоль) перемішували у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> протягом ½ години. Реакційну суміш розводили H<sub>2</sub>O, екстрагували EtOAc, промивали водою (2×), сольовим розчином (1×), висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували у вакуумі. Продукт перетворювали на гідрохлоридну сіль

шляхом розчинення у метанолі, з наступною обробкою надлишковою кількістю 2N HCl та відкачуванням летких речовин in vacuo, для одержання

гідрохлоридної солі названої сполуки; Т.пл.: > 200°C; MS (ES) m/z 419.1.

#### Приклад 203



5-[1-(4-Метилпіперазин-1-іл) етил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол

Етап 1: 1-[3-(Нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-етанол

Суміш 3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-карбальдегіду (0,15г, 0,44ммоль) та MeMgBr (0,36мл 3М розчину в етері, 1,1ммоль) перемішували у THF при температурі від -20°C до 0°C протягом 30 хвилин. Реакційну суміш розводили водою, підкислювали до pH=3 за допомогою 2N HCl, потім екстрагували EtOAc, висушували над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> і концентрували in vacuo для одержання названої сполуки (0,13г, 3,9ммоль).

Етап 2: 5-[1-(4-метилпіперазин-1-іл) етил]-3-(1-нафтилсульфоніл)-1H-індазол:

Суміш 1-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]етанолу (0,13г, 0,38ммоль), метансульфонового ангідриду (0,16г, 0,95ммоль) та триетиламіну (0,13мл, 0,95ммоль) перемішували у CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> при температурі від 0°C до кімнатної температури протягом 5 годин для одержання 1-[3-(нафталін-1-сульфоніл)-1H-індазол-5-іл]-етилового естеру метансульфонової кислоти. Цю реакційну суміш обробляли надлишковою кількістю N-метил-піперазину (0,22г, 2ммоль). Необроблений продукт очищали шляхом флеш-хроматографії з застосуванням 5% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> для одержання названої сполуки; Т.пл.: 183-185°C, MS (ES) m/z 433.1.

#### Приклад 204

Оцінка афінності зв'язування з 5-HT<sub>6</sub> випробуваних сполук

Афінність випробуваних сполук щодо 5-HT<sub>6</sub>-рецептора серотоніну оцінювали в описаний нижче спосіб. Культивовані клітини Nela, які експресують людські клоновані 5-HT<sub>6</sub>-рецептори, збирали й центрифугували на низькій швидкості (1000×g) протягом 10,0 хвилин для видалення культурального середовища. Зібрані клітини суспендували у половині об'єму свіжого фізіологічного фосфатно-буферного розчину і повторно центрифугували на такій самій швидкості. Цю операцію повторювали. Зібрані клітини після цього гомогенізували у десятиразовому об'ємі 50mM Tris.HCl (pH7,4) та 0,5mM EDTA. Гомогенат центрифугували при 40000×g протягом 30,0хв. і осад збирали. Одержану таблетку ресуспендували у 10 об'ємах буфера Tris.HCl і повторно центрифугували на такій самій швидкості. Кінцеву таблетку суспендували в малому об'ємі буфера Tris.HCl і вміст тканинного білка визначали

в аліквотах об'ємів 10-25мкл. Як стандарт для визначення білка, застосовували альбумін сироватки великої рогатої худоби згідно зі способом, описаним у публікації Lowry et al., J. Biol. Chem., 193: 265 (1951). Об'єм суспендованих клітинних мембран регулювали для досягнення концентрації тканинного білка 1,0мг/мл суспензії. Приготовлену суспензію мембрани (10-разова концентрація) розділяли на аліквоти у 1,0мл об'ємах і зберігали при -70° C до застосування у подальших експериментах зв'язування.

Експерименти зв'язування здійснювали у 96-лункових мікротитрувальних планшетах, у загальному об'ємі 200мкл. У кожен лунку додавали таку суміш: 80,0мкл інкубаційного буфера, приготовленого у 50 mM буфера Tris.HCl (pH7,4), який містить 10,0mM MgCl<sub>2</sub> та 0,5mM EDTA і 20μl [<sup>3</sup>H]-LSD (S.A., 86,0Ki/ммоль, який виробляється компанією Amersham Life Science), 3,0nM. Константа дисоціації, K<sub>d</sub> для [<sup>3</sup>H]LSD в людському 5-HT<sub>6</sub>-рецепторі серотоніну становила 2,9nM, як визначали за насичувальним зв'язуванням зі збільшенням концентрації [<sup>3</sup>H]LSD. Реакцію започатковували шляхом остаточного додавання 100,0мкл суспензії тканин. Неспецифічне зв'язування вимірювали у присутності 10,0мкМ метіотепіну. Випробувані сполуки додавали в об'ємі 20,0мкл.

Реакція продовжувалась у темряві протягом 120 хвилин при кімнатній температурі, після чого зв'язаний ліганд-рецепторний комплекс відфільтровували на 96-лунковий фільтр unifilter за допомогою Packard Filtermate® 196 Harvester. Зв'язаний комплекс, затриманий на фільтрувальному диску, висушували на відкритому повітрі і вимірювали радіоактивність за допомогою лічильника Packard TopCount®, оснащеного шістьма фотоелектронними помножувачами, після додавання 40,0мкл сцинтилятора Microscint®-20 у кожен мілкий лунку. Планшет unifilter вкривали термоклейкою плівкою і підраховували за допомогою лічильника PackardTopCount® з ефективністю тритію 31,0%.

Специфічне зв'язування з 5-HT<sub>6</sub>-рецептором визначали як загальну зв'язану радіоактивність з урахуванням кількості, зв'язаної у присутності 10,0мкМ неміченого метіотепіну. Зв'язування у присутності різних концентрацій випробуваної сполуки виражали як відсоток специфічного зв'язування за відсутності випробуваної сполуки. Результати відображали на графіку залежності



зв'язаного log% від концентрації випробуваної сполуки. Аналіз нелінійної регресії інформаційних точок за допомогою комп'ютерної програми Prism® забезпечував значення IC<sub>50</sub> та K<sub>i</sub> для випробуваних сполук у довірчих межах 95%. Будували графік лінійної регресії інформаційних точок, на основі якого визначали значення IC<sub>50</sub>, і значення K<sub>i</sub> визначали за таким рівнянням:

$$K_i = IC_{50} / (1 + L / K_D)$$

де L є концентрацією використовуваного радіоактивного ліганду, і K<sub>D</sub> є константою дисоціації ліганду для рецептора, які виражаються у нМ.

За допомогою цього аналізу визначали нижче-зазначені значення K<sub>i</sub>. Дані є показаними нижче в Таблиці XIII.

Для Таблиці XIII

A=0,01нМ-10нМ

B=11нМ-25нМ

C=26нМ-35нМ

D=36нМ-45нМ

E=>45нМ

Таблиця XIII

Випробувана сполука (Приклад №)	5-НТ <sub>6</sub> зв'язування K <sub>i</sub> (нМ)
1	B
2	E
3	C
4	A
5	D
6	B
7	C
8	C
9	B
10	E
11	A
12	B
13	D
14	A
15	A
16	A
17	A
18	A
19	A
20	A
21	A
22	A
23	A
24	A
25	A
26	A
27	A
28	A
29	A
30	A
31	A
32	A
33	A
34	A
35	A
36	A
37	A

38	A
39	B
40	A
41	A
42	A
43	A
44	A
45	A
46	A
47	C
48	C
49	C
50	D
51	B
52	E
53	B
54	B
55	E
56	E
57	D
58	C
59	E
60	B
61	A
62	A
63	A
64	A
65	A
66	A
67	A
68	A
69	C
70	B
71	B
72	D
73	E
74	A
75	B
76	A
77	A
78	A
79	B
80	A
81	A
82	B
83	C
84	E
85	E
86	C
87	E
88	A
89	A
90	A
91	A
92	A
93	A
94	B
95	A
96	E
97	A
98	C
99	A

179

94053

180

100	B
101	B
102	C
103	E
104	C
105	E
106	E
107	E
108	E
109	B
110	E
111	E
112	E
113	A
114	A
115	B
116	B
117	A
118	A
119	E
120	E
121	E
122	A
123	E
124	B
125	B
126	A
127	B
128	E
129	E
130	E
131	B
132	C
133	B
134	B
135	D
136	D
137	C
138	D
139	A
140	A
141	B
142	--
143	A
144	A
145	B
146	B
147	B
148	E
149	E
150	E
151	A
152	E
153	B

154	B
155	B
156	A
157	A
158	A
159	B
160	A
161	B
162	A
163	B
164	A
165	B
166	C
167	B
168	D
169	E
170	B
171	A
172	B
173	A
174	A
175	A
176	B
177	B
178	B
179	E
180	B
181	C
182	A
183	A
184	A
185	A
186	A
187	A
188	A
189	A
190	A
191	A
192	A
193	A
194	B
195	A
196	A
197	A
198	A
199	B
200	A
201	A
202	E
203	A