

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202290557 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.08.09

(22) Дата подачи заявки
2020.09.25

(51) Int. Cl. *A61K 31/403* (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61K 31/695 (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
C07D 209/02 (2006.01)
C07D 209/04 (2006.01)

(54) ИНДОЛКАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

(31) 62/906,424

(32) 2019.09.26

(33) US

(86) PCT/US2020/052938

(87) WO 2021/062319 2021.04.01

(71) Заявитель:

ЗЕ ГЛОБАЛ ЭЛЛАЙЕНС ФО ТБ
ДРАГ ДЕВЕЛОПМЕНТ, ИНК. (US)

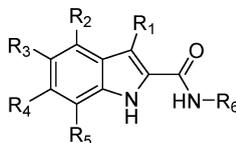
(72) Изобретатель:

Канеко Такуси, Фотухи Надер (US)

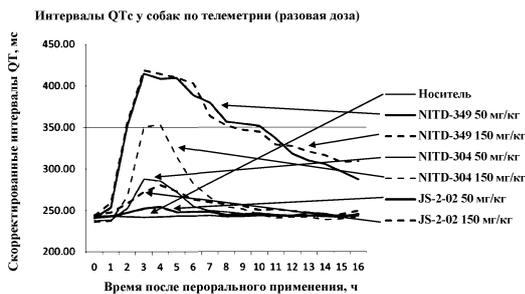
(74) Представитель:

Нилова М.И. (RU)

(57) В изобретении представлены соединения формулы (I)



а также их фармацевтически приемлемые соли, где заместители являются такими, как описано в настоящем документе. Эти соединения и содержащие их фармацевтические композиции можно применять для лечения туберкулеза.



A1

202290557

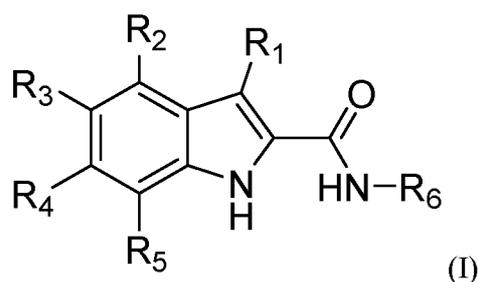
202290557

A1

ИНДОЛКАРБОКСАМИДНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ МИКОБАКТЕРИАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

Настоящее изобретение относится, например, к соединениям формулы (I):



и к фармацевтическим композициям, содержащим указанные соединения. Соединения и композиции, описанные в настоящем документе, представляют собой антибактериальные средства, полезные для лечения туберкулеза и других микобактериальных инфекций.

Все публикации, патенты, патентные заявки и другие ссылки, цитируемые в настоящей заявке, включены в настоящий документ посредством ссылки во всей их полноте для всех целей и в той же степени, как если бы каждая отдельная публикация, патент, патентная заявка или другая ссылка были специально и индивидуально указаны для включения посредством ссылки во всей их полноте для всех целей. Цитирование ссылки в данном документе не следует толковать как признание того, что это предшествующий уровень техники к настоящему изобретению.

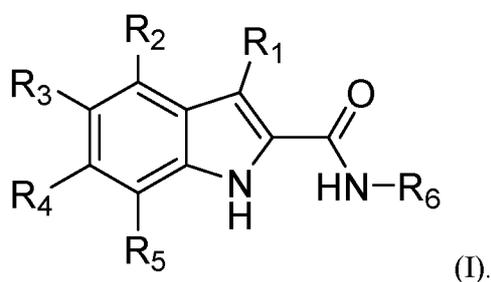
УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Бактерия *Mycobacterium tuberculosis* («M. tb») является возбудителем туберкулеза («ТБ»), разрушительного инфекционного заболевания. По оценкам, ежегодно во всем мире умирает примерно 2 миллиона больных туберкулезом. Лечение чувствительного к лекарственным средствам туберкулеза в настоящее время сосредоточено на четырех антибиотиках,

изониазиде, рифампицине, этамбутоле и пиразинамиде, которые были введены в практику более 40 лет назад (Franz 2017). Неспособность должным образом лечить туберкулез вызвала глобальную лекарственную устойчивость у *M. tb* и, таким образом, некоторые лекарственные средства стали неэффективными. Следовательно, в данной области техники существует потребность в выявлении новых химических веществ для лечения ТБ.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим вышеуказанные соединения, и к способам лечения микробных инфекций, таких как туберкулез.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

Описанные ниже чертежи предназначены только для иллюстративных целей и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

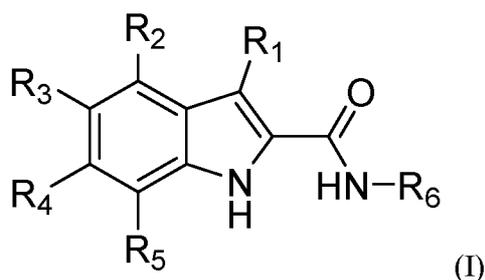
Фигура 1 иллюстрирует сердечно-сосудистое действие выбранных соединений.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Следует понимать, что терминология, используемая в настоящем описании, предназначена для описания определенных вариантов реализации и не предназначена для того, чтобы ограничивать настоящее изобретение. Кроме того, ниже будут описаны некоторые способы, устройства и материалы, хотя при практическом применении или испытании

настоящего изобретения можно применять любые способы, устройства и материалы, подобные или эквивалентные тем, которые описаны в настоящем документе.

Настоящее изобретение относится к новым индолкарбоксамидным соединениям, содержащим их составам и их применению в качестве лекарственных средств для лечения туберкулеза и других микобактериальных инфекций. В некоторых вариантах реализации соединения имеют следующую общую структуру:



где:

R_1 представляет собой водород, низший алкил или галоген; и

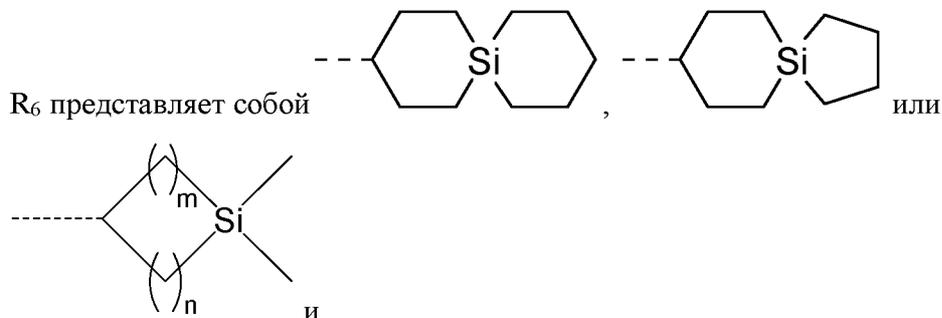
R_2 представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, низший алкокси, $-OCH_2CH_2OCH_3$ или карбоксамид; и

R_3 представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, низший алкокси, $-OCH_2CH_2OCH_3$ или карбоксамид; и

R_4 представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, алкокси, $-OCH_2CH_2OCH_3$, $-(O(CH_2)_{mm})_{nn}$ -морфолинил, пиперидинил, $((C_1-C_4)алкил)NH-$ или (фенил)NH-, где mm равен 1 или 2 и nn равен 0 или 1 или карбоксамид; или

R_3 и R_4 совместно с ароматическими атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный 1,3-диоксоло; и

R₅ представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, алкокси или карбоксамида; и



m равно 1, 2 или 3,

n равно 1, 2, 3 или 4.

В случае, когда m не равно n, существует стереоцентр в амине и в полученном амиде. Продукт может представлять собой смесь или разделенные отдельные стереоизомеры амида, хотя абсолютные стереохимические выделения не выполняются. В таком случае число (MPL-xxx) без суффикса А или В предназначено для рацемической смеси, тогда как суффиксы А и В (такие как MPL-xxxА и MPL-xxxВ) предназначены для обозначения разделенных энантиомеров, хотя абсолютная конфигурация не была назначена каждому энантиомеру. Разделение стереоизомеров наиболее эффективно достигается с помощью суперфлюидной хроматографии (СФХ), оснащенной хиральной колонкой.

В одном варианте реализации настоящего изобретения соединения согласно настоящему изобретению могут лечить ТБ в комбинации с другими противотуберкулезными средствами. Указанные противотуберкулезные агенты включают, но не ограничиваются ими, рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, клофазимин, циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сугезолид, бедаквилин, деламанид, претоманид, моксифлоксацин и левофлоксацин.

Определения

Используемый в настоящем документе термин «алкил», отдельно или в комбинации с другими группами, относится одновалентному насыщенному алифатическому

углеводородному радикалу с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащему от одного до двадцати атомов углерода, в одном варианте реализации от одного до шестнадцати атомов углерода, в другом варианте реализации от одного до десяти атомов углерода.

Используемый в настоящем документе термин «низший алкил», отдельно или в комбинации с другими группами, относится алкильному радикалу с разветвленной или неразветвленной цепью, содержащему от одного до девяти атомов углерода, в одном варианте реализации от одного до шести атомов углерода, в другом варианте реализации от одного до четырех атомов углерода, в дополнительном варианте реализации от четырех до шести атомов углерода. Этот термин далее иллюстрируется радикалами, такими как метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, 3-метилбутил, н-гексил, 2-этилбутил и тому подобное.

Используемый в настоящем документе термин «алкокси» обозначает алкил-О--; и термин "алкоил" обозначает алкил-СО--. Замещающие алкокси-группы или алкоксисодержащие заместители могут быть замещены, например, одной или более алкильными или галогеновыми группами. Используемый в настоящем документе термин «низший алкокси» обозначает алкоксигруппу с «низшей алкильной» группой, как определено ранее.

Используемый в настоящем документе термин «галоген» обозначает радикал фтора, хлора, брома или йода, или в некоторых вариантах реализации радикал фтора, хлора или брома.

Термин «арил» относится к ароматическому моно- или поликарбоциклическому радикалу, содержащему 6-12 атомов углерода, содержащему по меньшей мере одно ароматическое кольцо. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, фенил, нафтил, 1,2,3,4-тетрагидронафтил, 1,2-дигидронафтил, инданил, 1Н-инденил и тому подобное.

Алкильные, низшие алкильные и арильные группы могут быть замещенными или незамещенными. В случае замещенных групп обычно присутствуют, например, от 1 до 4 заместителей. Эти заместители необязательно совместно с алкильной, низшей алкильной или арильной группой, с которой они связаны, могут образовывать кольцо. Заместители могут включать, например: углеродсодержащие группы, такие как алкил, арил, арилалкил

(например, замещенный и незамещенный фенил, замещенный и незамещенный бензил); атомы галогена и галогенсодержащие группы, такие как галогеналкил (например, трифторметил); кислородсодержащие группы, такие как спирты (например, гидроксил, гидроксилалкил, арил(гидроксил)алкил), простые эфиры (например, алкокси, арилокси, алкоксиалкил, арилоксиалкил, в других вариантах реализации, например, метокси и этокси), альдегиды (например, карбоксальдегид), кетоны (например, алкилкарбонил, алкилкарбонилалкил, арилкарбонил, арилалкилкарбонил, арилкарбонилалкил), кислоты (например, карбокси, карбоксиалкил), производные кислот, такие как сложные эфиры (например, алкоксикарбонил, алкоксикарбонилалкил, алкилкарбонилокси, алкилкарбонилоксиалкил), амиды (например, аминокарбонил, моно- или диалкиламинокарбонил, аминокарбонилалкил, моно- или диалкиламинокарбонилалкил, ариламинокарбонил), карбаматы (например, алкоксикарбониламино, арилоксикарбониламино, аминокарбонилокси, моно- или диалкиламинокарбонилокси, ариламинокарбонокси) и мочевины (например, моно- или диалкиламинокарбониламино или ариламинокарбониламино); азотсодержащие группы, такие как амины (например, амино, моно- или диалкиламино, аминоалкил, моно- или диалкиламиноалкил), азиды, нитрилы (например, циано, цианоалкил), нитро; серосодержащие группы, такие как тиолы, тиоэфиры, сульфоксиды и сульфоны (например, алкилтио, алкилсульфинил, алкилсульфонил, алкилтиоалкил, алкилсульфинилалкил, алкилсульфонилалкил, арилтио, арисульфинил, арисульфонил, аритиоалкил, арилсульфинилалкил, арилсульфонилалкил); а также гетероциклические группы, содержащие один или более гетероатомов (например, тиенил, фуранил, пирролил, имидазолил, пиразолил, тиазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиadiaзолил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, пирролинил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, тетрагидрофуранил, пиранил, пиронил, пиридил, пиразинил, пиридазинил, пиперидил, гексагидроазепинил, пиперазинил, морфолинил, тианафтил, бензофуранил, изобензофуранил, индолил, оксииндолил, изоиндолил, индазолил, индолинил, 7-азаиндолил, бензопиранил, кумаринил, изокумаринил, хинолинил, изохинолинил, нафтридинил, циннолинил, хиназолинил, пиридопиридил, бензоксазинил, хиноксалинил, хроменил, хроманил, изохроманил, фталазинил и карболинил).

Как будет понятно из описания, представленного в данном документе, любая ссылка на группу, относящуюся к общей группе, может быть обозначать группу, замещенную или незамещенную таким же образом. Например, фенильная группа может быть замещена таким же образом, как арильная группа. Термин «гетероарил» относится к ароматическому моно- или полициклическому радикалу из 5-12 атомов, содержащему по меньшей мере одно ароматическое кольцо, содержащее один, два или три гетероатомов в кольце, выбранных из N, O и S, при этом остальные атомы в кольце представляют собой C. Примеры таких групп включают, но не ограничиваются ими, пиридинил, пирозинил, пиридазинил, 1,2,3-триазинил, 1,2,4-триазинил, оксазолил, тиазолил и тому подобное.

В некоторых случаях термину предшествует «(C# - C#)». Как будет понятно из описания, представленного в данном документе, таким образом определяется количество атомов углерода, связанных с этим термином. Например, (C1-C6)алкил обозначает алкил, в котором одновалентный насыщенный алифатический углеводородный радикал с разветвленной или неразветвленной цепью содержит от одного до 6 атомов углерода. Как будет понятно из описания, представленного в данном документе, все определения замены применяются в равной степени к этим структурам. Например, (C1-C6)алкил может быть замещен таким же образом, как замещен алкил.

Под любым диапазоном, раскрытым в настоящем документе, подразумевается, что все целочисленные единичные количества в пределах диапазона раскрыты отдельно как часть изобретения. Так, например, от 1 до 12 единиц означает, что 1, 2, 3 . . . 12 единиц включены в качестве вариантов осуществления настоящего изобретения.

В настоящем документе туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) представляет собой форму ТБ, обладающую устойчивостью к изониазиду и рифампицину, с устойчивостью или без устойчивости к другим лекарственным средствам. В настоящем документе термин «пред-широкая лекарственная устойчивость» (пред-ШЛУ-ТБ) относится к форме ТБ, которая обладает устойчивостью к изониазиду и рифампицину и либо к фторхинолону, либо к инъекционному лекарственному средству, но не к обоим. Используемый в настоящем документе термин «туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью» (ШЛУ-ТБ) представляет собой форму ТБ, которая обладает

устойчивостью к изониазиду, рифампину, фторхинолонам и по меньшей мере одному инъекционному лекарственному средству (например, стрептомицину, амикацину, канамицину, капреомицину).

Соединения по настоящему изобретению могут содержать один или более асимметричных атомов углерода и могут существовать в форме оптически чистых энантиомеров, смесей энантиомеров, таких как, например, рацематы, оптически чистых диастереоизомеров, смеси диастереоизомеров, диастереоизомерных рацематов или смеси диастереоизомерных рацематов. Оптически активные формы можно получить, например, путем разделения рацематов, асимметричным синтезом или асимметричной хроматографией (хроматография с хиральными адсорбентами или элюентом). Настоящее изобретение охватывает все эти формы.

В одном варианте реализации настоящего изобретения также предлагается комбинированная терапия соединениями согласно настоящему изобретению с по меньшей мере одним другим терапевтическим агентом. Другой агент может быть приготовлен для одновременного, раздельного или последовательного применения в терапии для лечения субъекта.

При практическом осуществлении способа согласно настоящему изобретению эффективное количество любого одного из соединений согласно настоящему изобретению или комбинации любого из соединений согласно настоящему изобретению вводят с помощью любого из обычных и приемлемых способов, известных в данной области техники по отдельности или в комбинации. Таким образом, указанные соединения или композиции можно вводить, например, в глаз, перорально (например, в ротовую полость), сублингвально, парентерально (например, внутримышечно, внутривенно или подкожно), ректально (например, посредством суппозитория или промыванием), трансдермально (например, электропорация кожи) или путем ингаляции (например, с помощью аэрозоля) и в форме твердых, жидких или газообразных дозированных форм, включая таблетки и суспензии. Введение можно проводить в виде единичной дозированной формы с непрерывной терапией или в режиме однократной терапии *ad libitum*. Терапевтическая композиция также может быть в форме масляной эмульсии или дисперсии в сочетании с

липофильной солью, такой как пимеиковая кислота, или в форме биоразлагаемой композиции с замедленным высвобождением для подкожного или внутримышечного введения.

Подходящие фармацевтические носители для приготовления композиций согласно настоящему изобретению могут представлять собой твердые вещества, жидкости или газы. Таким образом, указанные композиции могут быть в форме таблеток, пилюль, капсул, суппозиториев, порошков, составов с энтеросолюбильным покрытием или защищенными другим способом (например, связывание с ионообменными смолами или упаковка в липидно-белковые везикулы), составов с замедленным высвобождением, растворов, суспензий, эликсиров, аэрозолей и тому подобное. Носитель можно выбрать из различных масел, включая масла нефтяного, животного, растительного или синтетического происхождения, например, арахисовое масло, соевое масло, минеральное масло, кунжутное масло и тому подобное. Вода, физиологический раствор, водный раствор декстрозы и гликоли являются типичными жидкими носителями, особенно (когда они изотоничны крови) для растворов для инъекций. Например, составы для внутривенного введения включают стерильные водные растворы активного ингредиента (активных ингредиентов), которые готовят путем растворения твердого активного ингредиента (твердых активных ингредиентов) в воде с получением водного раствора, после чего указанный раствор стерилизуют. Подходящие фармацевтические вспомогательные вещества включают крахмал, целлюлозу, тальк, глюкозу, лактозу, тальк, желатин, солод, рис, муку, мел, оксид кремния, стеарат магния, стеарат натрия, моностеарат глицерина, хлорид натрия, сухое обезжиренное молоко, глицерин, пропиленгликоль, воду, этанол и тому подобные. Указанные композиции можно подвергать воздействию обычных фармацевтических добавок, таких как консерванты, стабилизирующие агенты, смачивающие или эмульгирующие агенты, соли для регулирования осмотического давления, буферы и тому подобное. Подходящие фармацевтические носители и их составы описаны в E. W. Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences. Такие композиции в любом случае будут содержать эффективное количество активного соединения вместе с подходящим носителем, чтобы приготовить подходящую дозированную лекарственную форму для правильного введения реципиенту.

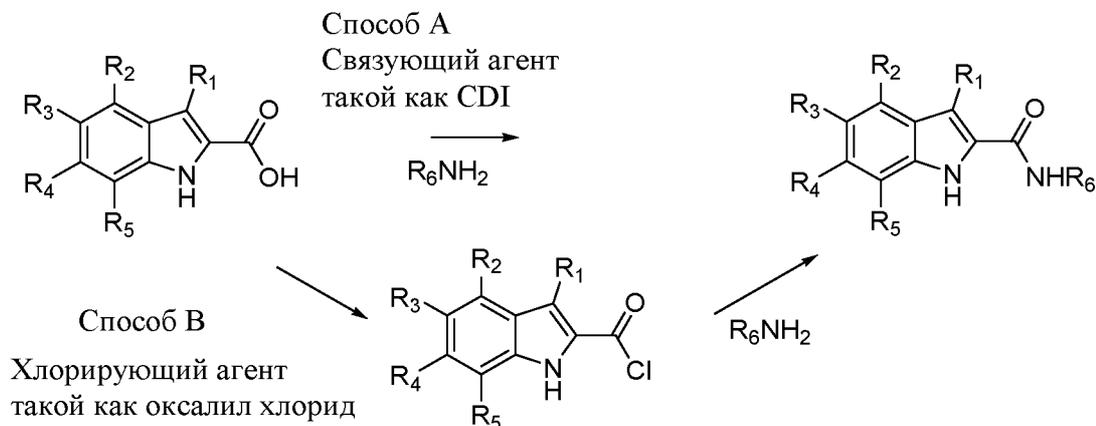
Доза соединения согласно настоящему изобретению зависит от ряда факторов, таких как, например, способ введения, возраст и масса тела субъекта и состояние здоровья субъекта, подлежащего лечению, и в конечном итоге будет определяться лечащим врачом или ветеринаром. Такое количество активного соединения, которое определено лечащим врачом или ветеринаром, упоминается в настоящем описании и в формуле изобретения как «терапевтически эффективное количество». Например, доза соединения согласно настоящему изобретению обычно находится в диапазоне от примерно 1 до примерно 1000 мг в день. В одном варианте реализации настоящего изобретения указанное терапевтически эффективное количество составляет от примерно 10 до примерно 500 мг в день.

Понятно, что соединения согласно настоящему изобретению могут быть дериватизированы по функциональным группам для получения производных, которые способны превращаться обратно в исходное соединение *in vivo*. Физиологически приемлемые и метаболически лабильные производные, которые способны продуцировать исходные соединения общей формулы I *in vivo*, также входят в объем настоящего изобретения.

Соединения согласно настоящему изобретению можно получить, начиная с коммерчески доступных исходных материалов и используя общие методы и процедуры синтеза, известные специалистам в данной области. Например, специалистам в данной области известны общие методы синтеза, описанные в WO 2014/03137968. Химические вещества можно приобрести у таких компаний, как, например, Aldrich, Argonaut Technologies, VWR и Lancaster. Расходные материалы и оборудование для хроматографии можно приобрести у таких компаний, как, например, AnaLogix, Inc, Берлингтон, штат Висконсин, США; Biotage AB, Шарлотсвилл, штат Виргиния, США; Analytical Sales and Services, Inc., Помптон Плейнс, штат Нью-Джерси, США; Teledyne Isco, Линкольн, штат Небраска, США; VWR International, Бриджпорт, штат Нью-Джерси, США; Varian Inc., Пало-Альто, штат Калифорния, США и Multigram II Mettler Toledo Instrument, Ньюарк, штат Делавэр, США. Колонки Biotage, ISCO и Analogix представляют собой колонки, предварительно загруженные силикагелем, используемые в стандартной хроматографии.

Синтез типичных соединений по изобретению

Соединения по изобретению можно получить в соответствии со следующей схемой, демонстрирующей общие способы А и В:



ПРИМЕРЫ

Настоящее изобретение дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, которые не следует толковать как ограничивающие данное изобретение по объему или сущности конкретными описанными в данном документе процедурами. Следует понимать, что примеры представлены для иллюстрации определенных вариантов реализации и что таким образом не предполагается никаких ограничений объема настоящего изобретения. Кроме того, следует понимать, что можно прибегать к различным другим вариантам реализации, модификациям и их эквивалентам, которые могут быть предложены специалистами в данной области техники без отступления от сущности настоящего изобретения и/или объема прилагаемой формулы изобретения.

Используемые сокращения: АВРР, автоматический регулятор обратного давления; АСN, ацетонитрил; водн., водный; CDI, 1,1'-карбонилдиимидазол; m-CPBA, мета-хлорпербензойная кислота; ДХМ, дихлорметан; DEA, диэтиламин; DME, диметоксиэтан; ДМФА, диметилформамид; ДМСO, диметилсульфоксид; EDCI, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид; ESI, электрораспылительная ионизация; EtOAc, этилацетат; экв., эквивалент; FA, муравьиная кислота; HOBT, 1-гидроксибензонитрил; ВЭЖХ, высокоэффективная жидкостная хроматография; IPA, изопропиловый спирт; ЛАН, гидрид алюминия лития; ЖХМС или ЖХ-МС, жидкостная хроматография-масс-

спектрометрия; LDA, диизопропиламид лития; мин, минуты; m/z, отношение массы к заряду; NCS, N-хлорсукцинимид; нм, нанометр; ЯМР, ядерный магнитный резонанс; ¹H ЯМР протонный ЯМР; Pd(dppf)Cl₂, 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II); преп. ВЭЖХ, препаративная ВЭЖХ; преп. ТСХ, препаративная ТСХ; psi, фунт на квадратный дюйм; насыщ., насыщенный; СФХ, сверхкритическая флюидная хроматография; TBAF, фторид тетра-н-бутиламмония; TEA, триэтиламин; ТГФ, тетрагидрофуран; ТСХ, тонкослойная хроматография; TMEDA, тетраметилэтилендиамин; TMS, триметилсилил; TMSCl, хлор(триметил)силан; Tos, п-толилсульфонил; TosCl, 4-толуолсульфонилхлорид; TOSOH, п-толуолсульфоновая кислота; мкл, микролитр; мкмоль, микромоль; мкм, микрометр; δ, химический сдвиг в ppm.

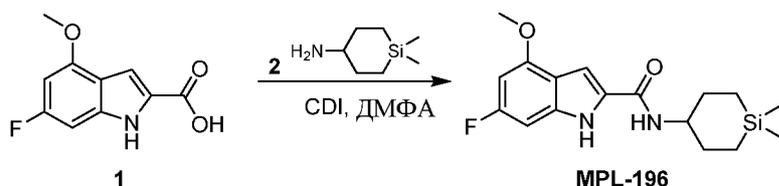
Реакции контролировали с помощью ТСХ или ЖХМС, а соединения характеризовали с помощью ЖХМС и/или ЯМР. Для анализа ЖХ/МС использовали Shimadzu LC20-MS2010 или LC20-MS2020. Для измерения ЯМР использовали Varian 400 МГц, Varian 500 МГц или Bruker 500 МГц.

Общие условия очистки преп. ВЭЖХ: Прибор: Gilson GX281; Скорость потока: 25 мл/мин; Детектор: УФ 220 и УФ 254

“[вода (X)-Y]; В%: J%-K%, L мин” означает подвижную фазу А: X в воде; В: Y; градиент J%-K%В в течение L мин. Например, “[вода(0,225%FA) -ACN];В%: 36%-66%,11мин” означает подвижную фазу: А: 0,025% муравьиной кислоты в воде, В: ацетонитрил; градиент: 36%-66%В в течение 11 мин.

Пример 1, MPL-196

Синтез N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид



Раствор 6-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (160 мг, 764,91 мкмоль, 1 экв.) и CDI (148,84 мг, 917,90 мкмоль, 1,2 экв.) в ДМФА (2 мл) перемешивали при температуре

25 °С в течение 0,5 часа. Добавляли 1,1-диметилсилилан-4-амин (131,54 мг, 917,90 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 11,5 ч. ЖХМС не показала исходного материала. ТСХ показала, что наблюдалось одно пятно. Реакционную смесь добавляли к воде (20 мл), фильтровали и осадок на фильтре промывали 10 мл воды, сушили *in vacuo* с получением продукта. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир /EtOAc= от 1:0 до 10:1). Остаток разбавляли в ACN (5 мл) и H₂O (20 мл), затем лиофилизировали. Продукт N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид (141,9 мг, 421,30 мкмоль, выход 55,08%, чистота 99,3%) получали в виде белого твердого вещества.

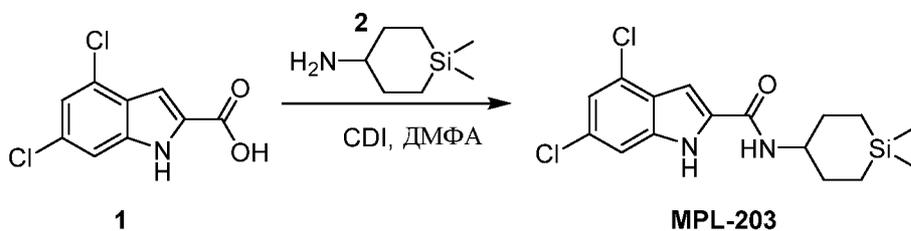
ЖХ-МС (ESI) m/z 335,2 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*6) δ = 11,57 (s, 1H), 8,13 (d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 6,71 (dd, $J=1,3, 9,5$ Гц, 1H), 6,45 (dd, $J=1,8, 12,1$ Гц, 1H), 3,88 (s, 3H), 3,75 - 3,64 (m, 1H), 2,00 - 1,92 (m, 2H), 1,62 - 1,52 (m, 2H), 0,76 (шир. d, $J=14,5$ Гц, 2H), 0,59 (dt, $J=4,7, 14,2$ Гц, 2H), 0,08 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Пример 2, MPL-203

Синтез

N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (150 мг, 652,04 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (4 мл) добавляли CDI (137,45 мг, 847,65 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 0,5 ч. Затем добавляли 1,1-диметилсилилан-4-амин (121,47 мг, 847,65 мкмоль, 1,3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 11,5 ч. ЖХМС показала отсутствие исходного материала. Реакционную смесь добавляли по каплям к H₂O (20 мл). Было много осадка, который собирали при помощи фильтра. Осадок разбавляли EtOAc (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток разбавляли в ACN (5 мл) и H₂O (20 мл), затем лиофилизировали без дополнительной очистки. Соединение 4,6-дихлор-N-(1,1-

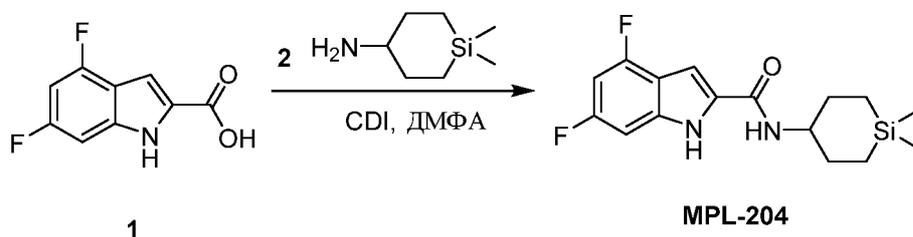
диметилсилинан-4-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (127,3 мг, 351,09 мкмоль, выход 53,85%, чистота 98,001%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI), m/z 355,2[M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,03 (шир. s, 1H), 8,44 (шир. d, J =8,2 Гц, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,21 (d, J =1,5 Гц, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 2,03-1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 0,77 (шир. d, J =14,5 Гц, 2H), 0,61 (dt, J =4,7, 14,2 Гц, 2H), 0,11 - 0,01 (m, 6H).

Пример 3, MPL-204

Синтез N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид



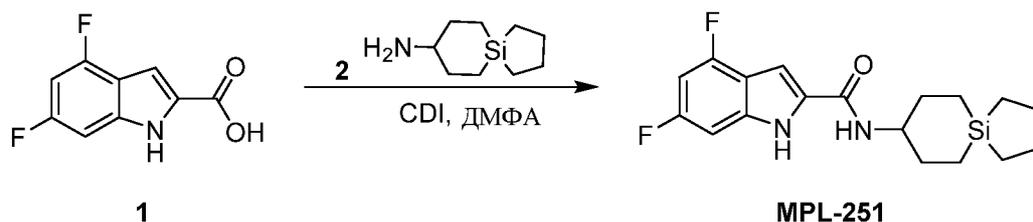
К раствору 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (2 г, 10,15 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (40 мл) добавляли CDI (1,81 г, 11,16 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли 1,1-диметилсилинан-4-амин (1,60 г, 11,16 ммоль, 1,1 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 11,5 ч. ЖХМС показала отсутствие исходного материала. Реакционную смесь по каплям добавляли к H₂O (300 мл). Было много осадка, который собирали при помощи фильтра. Осадок переносили в колбу. Неочищенный продукт растирали с ACN (20 мл) при 30 °С в течение 45 мин. Соединение N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид (2,74 г, 8,15 ммоль, выход 80,29%, чистота 95,752%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI), m/z 323 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,94 (шир. s, 1H), 8,30 (шир. d, J =8,1 Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (шир. d, J =8,4 Гц, 1H), 6,90 - 6,83 (m, 1H), 3,77 - 3,64 (m, 1H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 0,83 - 0,73 (m, 2H), 0,61 (dt, J =4,6, 14,1 Гц, 2H), 0,09 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Пример 4, MPL-251

Синтез 4,6-дифтор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



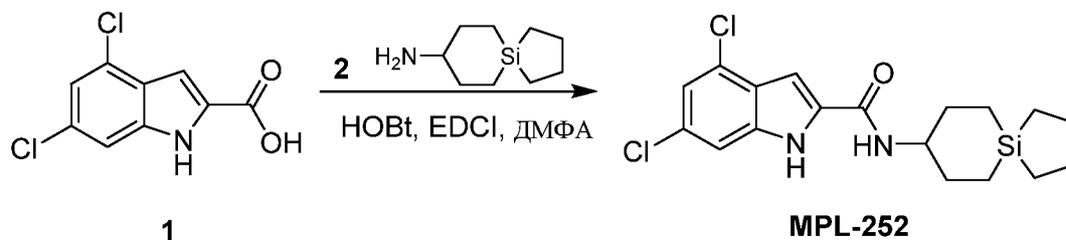
К раствору 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 253,63 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1 мл) добавляли CDI (49,35 мг, 304,36 мкмоль, 1,2 экв.). Затем смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 0,5 часа и затем добавляли 5-силаспиро[4.5]декан-8-амин (51,54 мг, 304,36 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 11,5 ч. ЖХ-МС показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь добавляли к воде (20 мл), затем фильтровали и осадок на фильтре промывали водой 5 мл, сушили *in vacuo* с получением продукта. Неочищенный продукт разбавляли EtOAc (10 мл) и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир : EtOAc= от 1:0 до 10:1). Остаток разбавляли в ACN (1 мл) и H₂O (10 мл), затем лиофилизировали. Продукт 4,6-дифтор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (39 мг, 107,50 мкмоль, выход 42,39%, чистота 96,052%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 349,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 11,94 (шир. s, 1H), 8,30 (шир. d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,26 (s, 1H), 7,01 (шир. d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,87 (шир. t, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,76 (шир. d, $J=8,4$ Гц, 1H), 2,06 (шир. d, $J=10,2$ Гц, 2H), 1,64 - 1,51 (m, 6H), 0,84 - 0,70 (m, 4H), 0,64 - 0,58 (m, 2H), 0,57 - 0,51 (m, 2H).

Пример 5, MPL-252

Синтез 4,6-дихлор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



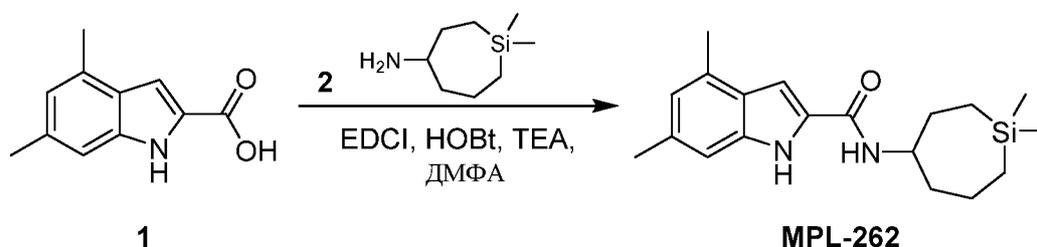
К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (0,4 г, 1,74 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (10 мл) добавляли 5-силаспиро[4.5]декан-8-амин (357,84 мг, 1,74 ммоль, 1 экв., HCl), HOBT (352,41 мг, 2,61 ммоль, 1,5 экв.), EDCI (499,98 мг, 2,61 ммоль, 1,5 экв.) и TEA (439,87 мг, 4,35 ммоль, 605,04 мкл, 2,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 0,5 ч. ТСХ показала завершение реакции. Смесь выливали в воду (30 мл) и перемешивали в течение 5 мин. Смесь фильтровали. Осадок на фильтре разбавляли ACN (15 мл) и перемешивали в течение 10 минут. Смесь снова фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении с получением продукта. Получали соединение 4,6-дихлор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (455 мг, 1,14 ммоль, выход 65,60%, чистота 95,6%) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 381,0 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ =7,41 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,10 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,81 (шир. t, $J=11,4$ Гц, 1H), 2,24 - 2,14 (m, 2H), 1,71 - 1,58 (m, 6H), 0,87 - 0,77 (m, 4H), 0,68 (t, $J=6,9$ Гц, 2H), 0,58 (шир. t, $J=6,9$ Гц, 2H).

Пример 6, MPL-262

Синтез N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 158,55 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 1,1-диметилсилепан-4-амин (50 мг, 317,81 мкмоль, 2 экв.). Добавляли смесь HOBT (32,14 мг, 237,83 мкмоль, 1,5 экв.) и EDCI (45,59 мг, 237,83 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (48,13 мг, 475,66 мкмоль, 66,21 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 2 ч. ЖХМС показала отсутствие исходного материала и наличие основного целевого соединения. Реакционную смесь разбавляли в ACN (3 мл) и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; В%: 67%-92%, 11 мин). Соединение N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (30

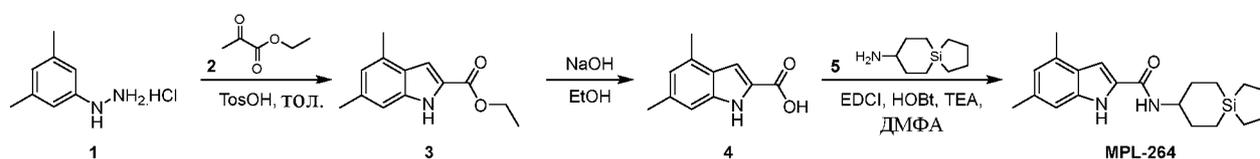
мг, 91,14 мкмоль, выход 57,49%, чистота 99,81%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 329,1 $[M+H]^+$

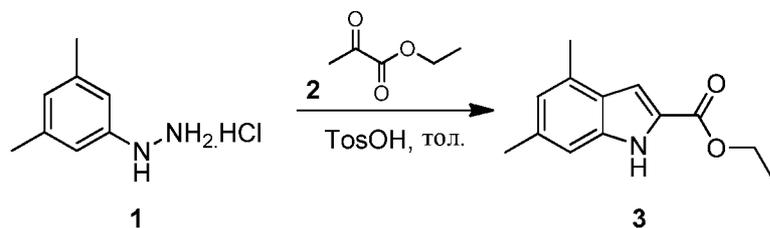
1H ЯМР (500 МГц, хлороформ- d) δ = 9,14 (шир. s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,78 (шир. d, $J=8,6$ Гц, 2H), 6,09 (шир. d, $J=6,7$ Гц, 1H), 4,09 (шир. d, $J=8,6$ Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,15 - 2,01 (m, 2H), 1,85 (шир. d, $J=8,6$ Гц, 1H), 1,76 - 1,66 (m, 1H), 1,59 - 1,46 (m, 2H), 0,83 - 0,65 (m, 4H), 0,06 (d, $J=2,3$ Гц, 6H).

Пример 7, MPL-264

Схема:



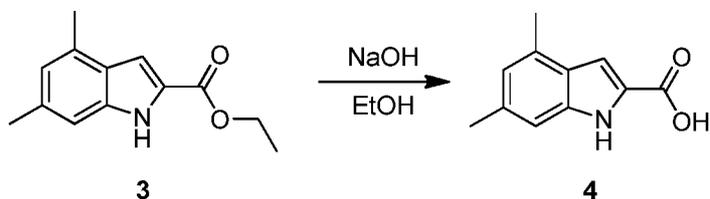
Стадия 1. Синтез этил-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксилата



В колбе, оснащенной ловушкой Дина-Старка, (3,5-диметилфенил)гидразин (15 г, 86,88 ммоль, 1 экв., HCl), этил-2-оксопропаноат (10,09 г, 86,88 ммоль, 9,61 мл, 1 экв.) и TosOH (29,92 г, 173,76 ммоль, 2 экв.) в Tol. (150 мл) нагревали с обратным холодильником при 140 °C в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 1 : 1, R_f = 0,8) показала отсутствие исходного материала и одно основное новое пятно с более низкой полярностью. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии с силикагелем (элюент с градиентом 0-20% EtOAc : петролейный эфир, колонка с силикагелем 80 г). Все фракции, которые, как было установлено с помощью ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 5 : 1, R_f = 0,3), содержат продукт, объединяли и выпаривали. Получали соединение этил-4,6-диметил-1H-индол-2-

карбоксилат (8 г, 34,98 ммоль, выход 40,26%, чистота 95%) в виде белого твердого вещества, что подтверждали с помощью ТСХ.

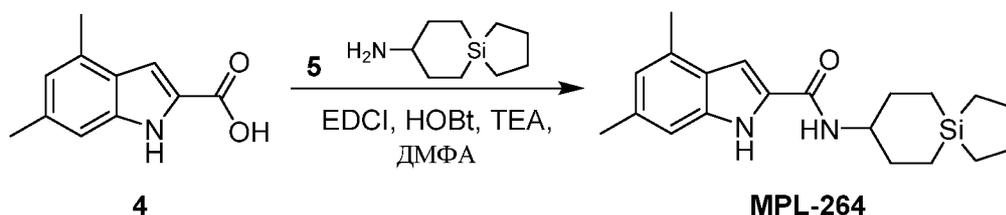
Стадия 2. Синтез 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору этил-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксилата (8 г, 36,82 ммоль, 1 экв.) в EtOH (40 мл) и H₂O (40 мл) добавляли LiOH·H₂O (4,64 г, 110,47 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 50 °С в течение 12 часов. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 3 : 1) показала отсутствие исходного материала, и было обнаружено одно основное новое пятно с более высокой полярностью. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток растирали с H₂O (50 мл). Смесь доводили до pH=4 с помощью 1 н. HCl. Было много осадка, который собирали при помощи фильтра. Осадок разбавляли в EtOAc (30 мл), сушили над безводным MgSO₄, фильтровали. Фильтрат концентрировали *in vacuo*. Остаток использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. Соединение 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (5,9 г, 29,62 ммоль, выход 80,45%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества, что подтверждали с помощью ЖХМС и ¹H ЯМР.

ЖХ-МС (ESI) *m/z* 190,1 [M+H]⁺

Стадия 3. Синтез 4,6-диметил-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамида



К раствору 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 158,55 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 5-силаспиро[4.5]декан-8-амин (35,89 мг, 174,41 мкмоль, 1,1 экв., соль HCl). Добавляли смесь EDCI (45,59 мг, 237,83 мкмоль, 1,5 экв.) и HOBT (32,14 мг, 237,83 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (48,13 мг, 475,66 мкмоль, 66,21 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 2

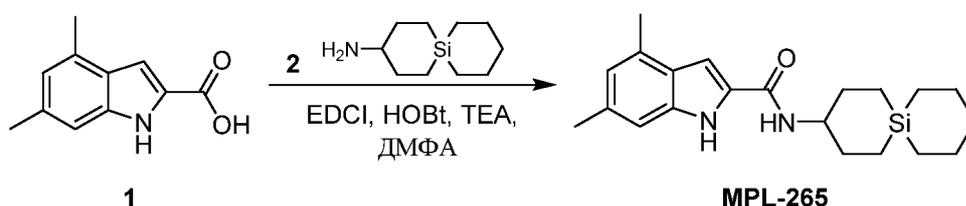
ч. ЖХМС показала, что исходный материал израсходован, и был обнаружен один основной продукт. Реакционную смесь добавляли по каплям к H₂O (20 мл). Было много осадка, который собирали при помощи фильтра. Осадок промывали H₂O (20 мл), затем сушили при пониженном давлении. Остаток дополнительно не очищали. Соединение 4,6-диметил-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (49,7 мг, 141,55 мкмоль, выход 89,28%, чистота 96,99%) получали в виде белого твердого вещества, что подтверждали с помощью ЖХМС и ¹H ЯМР.

ЖХ-МС (ESI) m/z 341,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500М Гц, хлороформ-*d*) δ = 9,04 (шир. s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,79 (s, 1H), 6,78 - 6,75 (m, 1H), 6,77 (s, 1H), 6,05 - 5,98 (m, 1H), 3,96 (шир. d, J= 7,8 Гц, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,26 (шир. d, J=11,0 Гц, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 6H), 0,87 - 0,80 (m, 4H), 0,66 - 0,56 (m, 4H).

Пример 8, MPL-265

Синтез 4,6-диметил-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



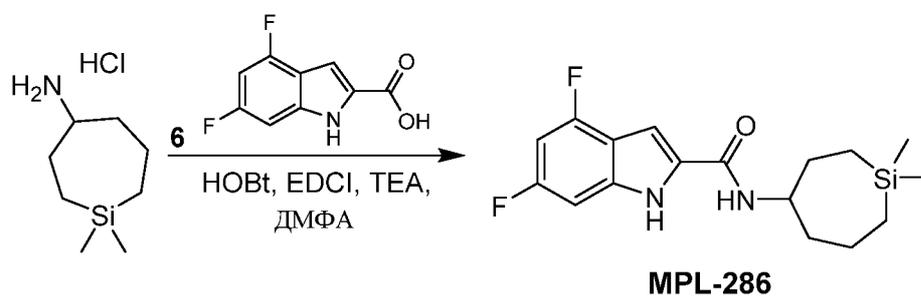
К раствору 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 158,55 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли 6-силаспиро[5.5]ундекан-3-амин (38,34 мг, 174,41 мкмоль, 1,1 экв., соль HCl). Смесь EDCI (45,59 мг, 237,83 мкмоль, 1,5 экв.) и HOBT (32,14 мг, 237,83 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (48,13 мг, 475,66 мкмоль, 66,21 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 2 ч. ЖХМС показала отсутствие исходного материала и основное целевое соединение. Реакционную смесь добавляли по каплям к H₂O (20 мл). Было много осадка, который собирали при помощи фильтра. Осадок промывали H₂O (20 мл), затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток дополнительно не очищали. Соединение 4,6-диметил-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (57,2 мг, 154,99 мкмоль, выход 97,75%, чистота 96,07%) получали в виде белого твердого вещества, что подтверждали с помощью ЖХМС и ¹H ЯМР.

ЖХ-МС (ESI) m/z 355,1 $[M+H]^+$

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ = 8,96 (шир. s, 1H), 7,06 (s, 1H), 6,80 - 6,77 (m, 1H), 6,76 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 6,00 (шир. d, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,96 - 3,89 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,43 (s, 3H), 2,22 - 2,16 (m, 2H), 1,73 - 1,64 (m, 4H), 1,63 - 1,57 (m, 2H), 1,46 - 1,39 (m, 2H), 0,91 (шир. d, $J=14,6$ Гц, 2H), 0,74 - 0,67 (m, 4H), 0,65 - 0,61 (m, 2H).

Пример 9, MPL-286

Синтез N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид



Раствор EDCI (72,93 мг, 380,44 мкмоль, 1,5 экв.) и HOBT (51,41 мг, 380,44 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (0,5 мл) добавляли к раствору 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 253,63 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилепан-4-амин (98,30 мг, 507,26 мкмоль, 2 экв., HCl) в ДМФА (0,5 мл) при перемешивании. Затем к вышеуказанному раствору добавляли TEA (76,99 мг, 760,89 мкмоль, 105,91 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 2 ч. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: [вода (0,225%FA)-ACN]; V%: 65%-92%, 11 мин). Соединение N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид (31 мг, 91,29 мкмоль, выход 35,99%, чистота 99,082%) получали в виде белого твердого вещества.

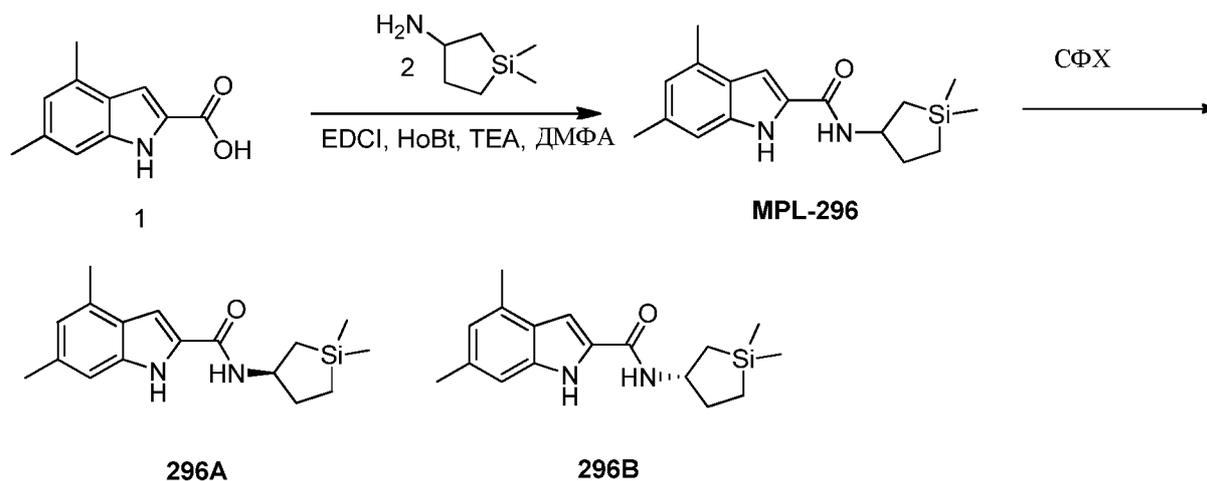
ЖХ-МС (ESI), m/z 337,1 $[M+H]^+$

1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d₆) δ = 11,88 (шир. s, 1H), 8,27 (шир. d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,23 (s, 1H), 6,97 (шир. d, $J=9,3$ Гц, 1H), 6,88 - 6,75 (m, 1H), 3,91 - 3,80 (m, 1H), 1,95 - 1,71 (m, 3H), 1,69 - 1,57 (m, 1H), 1,52 - 1,38 (m, 2H), 0,77 - 0,64 (m, 2H), 0,62 - 0,47 (m, 2H), 0,00 (d, $J=11,1$ Гц, 6H).

Пример 10, MPL-296, MPL-296A и MPL-296B

Синтез

N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид, N-[(3R)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид и N-[(3S)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид.



К раствору 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 158,55 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилолан-3-амина (26,28 мг, 158,55 мкмоль, 1 экв., HCl) в ДМФА (1,5 мл) добавляли раствор EDCI (91,18 мг, 475,66 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (64,27 мг, 475,66 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (48,13 мг, 475,66 мкмоль, 66,21 мкл, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала целевой продукт. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (УМС-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN; градиент: 60%-90% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (28,8 мг, 95,39 мкмоль, выход 60,16%, чистота 99,52%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z : 301,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ = 9,16 (шир. s, 1H), 7,11 - 7,00 (m, 1H), 6,82 - 6,71 (m, 2H), 6,07 (шир. d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,23 (dq, $J=6,9, 11,3$ Гц, 1H), 2,55 - 2,47 (m, 3H), 2,46 - 2,39 (m, 3H), 2,29 (dddd, $J=2,4, 5,3, 7,5, 10,0$ Гц, 1H), 1,46 - 1,30 (m, 2H), 0,86 (ddd, $J=2,4, 7,2, 15,0$ Гц, 1H), 0,66 (ddd, $J=8,0, 11,8, 15,0$ Гц, 1H), 0,54 (dd, $J=10,9, 14,1$ Гц, 1H), 0,21 (d, $J=2,0$ Гц, 6H).

Реакцию также проводили в масштабе 528,5 мкмоль. Продукт (MPL-296) после очистки при помощи преп. ВЭЖХ отделяли с помощью преп. СФХ (Waters Prep SFC 80Q, колонка: DAICEL CHIRALPAK AD (250 мм *30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: 0,1% NH₃H₂O в EtOH; В CO₂, градиент: изократический 15%В; скорость потока: 60 мл/мин). Были получены два пика (два энантиомера), N-[(3R)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид и N-[(3S)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид.

Пик 1 (MPL-296A): 38,5 мг, 127,05 мкмоль, выход 24,04%, чистота 99,158%, белое твердое вещество.

ЖХМС m/z: 301,0 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,30 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,12 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,03 (dq, J=6,8, 11,7 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,36 - 2,29 (m, 3H), 2,08 - 1,98 (m, 1H), 1,43 (dq, J=7,2, 12,2 Гц, 1H), 1,10 (ddd, J=1,8, 6,7, 14,2 Гц, 1H), 0,86 - 0,76 (m, 1H), 0,65 (dd, J=11,2, 14,1 Гц, 1H), 0,53 (ddd, J=8,0, 12,7, 14,5 Гц, 1H), 0,23 - 0,12 (m, 6H).

Пик 2 (MPL-296B): 38,2 мг, 127,13 мкмоль, 24,06% выход, 100% чистота, белое твердое вещество.

ЖХМС m/z: 301,0 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,30 (шир. s, 1H), 8,18 (шир. d, J=7,8 Гц, 1H), 7,11 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,03 (шир. dd, J=7,2, 11,4 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 2,02 (шир. d, J=5,1 Гц, 1H), 1,43 (dq, J=7,5, 12,1 Гц, 1H), 1,16 - 1,05 (m, 1H), 0,80 (шир. dd, J=6,0, 14,5 Гц, 1H), 0,65 (dd, J=11,4, 14,1 Гц, 1H), 0,59 - 0,46 (m, 1H), 0,18 (s, 6H).

MPL-296A и MPL-296B также анализировали с помощью аналитической СФХ.

Условия:

Прибор: Waters UPCC с детектором PDA

Колонка: Chiralcel OJ-3 150 мм x 4,6 мм, размер частиц 3 мкм

Подвижная фаза: А: CO₂, В: 0,05% ДЭА в этаноле

Градиент: от 5% до 40%В в течение 5 мин, от 40% до 5%В в течение 0,5 мин, выдержка 5%В в течение 1,5 мин

Скорость потока: 2,5 мл/мин

Температура колонки: 35°C

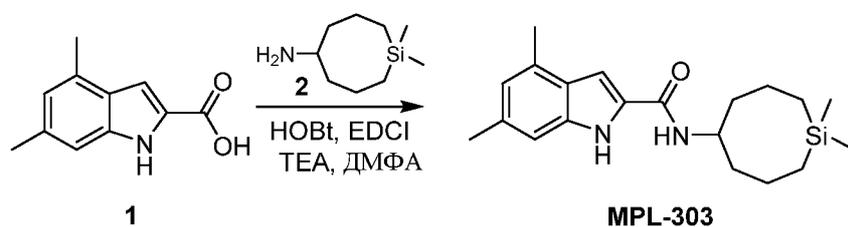
ABPR: 1500 фунт/кв. дюйм

MPL-296A: время удержания 2,84 мин, 99,8% э.и.

MPL-296B: время удержания 2,98 мин, 87,7% э.и.

Пример 11, MPL-303

Синтез N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид



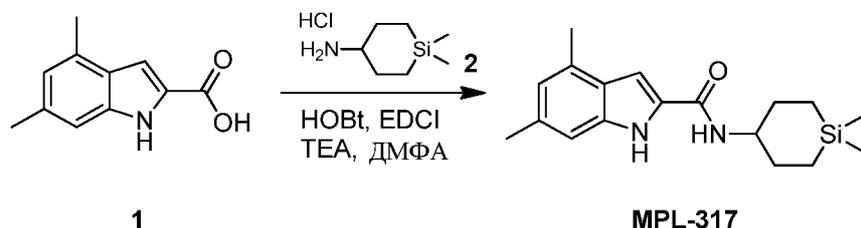
К раствору 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (32,78 мг, 173,23 мкмоль, 1,2 экв.) и 1,1-диметилсилокан-5-амина (30 мг, 144,36 мкмоль, 1 экв., HCl) в ДМФА (1,5 мл) добавляли раствор EDCI (83,02 мг, 433,08 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (58,52 мг, 433,08 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (87,65 мг, 866,15 мкмоль, 120,56 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °C в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что желаемая масса была обнаружена. Полученную реакцию смесь фильтровали. Фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN; градиент: 75%-100% В в течение 11 минут). Продукт дополнительно очищали с помощью преп. СФХ (Berger MG II, колонка: DAICEL CHIRALPAK AS (250 мм*30 мм, 10 мкм); подвижная фаза: А: 0,1% NH₃H₂O в EtOH; В: CO₂, градиент: 25%В, изократический, скорость потока: 60 мл/мин). Соединение N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (13,3 мг, 38,83 мкмоль, выход 26,90%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХМС m/z: 343,1 [M+1]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,31 (s, 1H), 8,20 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,12 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,04 (шир. d, J=5,8 Гц, 1H), 2,45 (шир. s, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,33 (s, 3H), 1,77 - 1,51 (m, 8H), 0,81 - 0,64 (m, 4H), 0,08 - 0,04 (m, 6H).

Пример 12, MPL-317

Синтез N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид



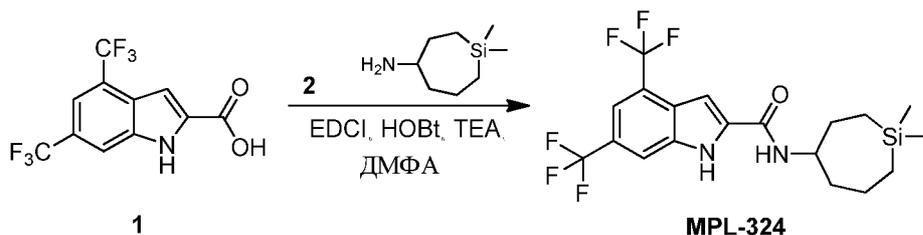
К раствору 4,6-диметил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (2,30 г, 12,13 ммоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилинан-4-амин (2,40 г, 13,34 ммоль, 1,1 экв., соль HCl) в ДМФА (10 мл) при перемешивании добавляли раствор HOBT (4,92 г, 36,39 ммоль, 3 экв.) и EDCI (6,98 г, 36,39 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (20 мл) с последующим добавлением TEA (6,14 г, 60,65 ммоль, 8,44 мл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 2 ч. ЖХМС показала, что исходный материал полностью израсходован. Остаток выливали в раствор NaHCO₃ (насыщ. NaHCO₃: H₂O = 2:1, 270 мл), образовывался осадок. Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 10 минут и затем фильтровали. Осадок промывали водой (20 мл x 5) и собирали, а затем растирали с водой (50 мл) при 25 °С в течение 30 мин и фильтровали. Собранный осадок промывали водой (20 мл x 3) и затем растирали с CH₃CN (50 мл) при 25 °С в течение 30 мин, а затем фильтровали. Осадок промывали CH₃CN (20 мл x 3) и собирали. Соединение N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид (3,960 г, 12,56 ммоль, выход 86,31%, чистота 99,78%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 315,2 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,30 (s, 1H), 8,12 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,65 (s, 1H), 3,70 (dt, J=8,2, 11,2 Гц, 1H), 2,43 (s, 3H), 2,37 - 2,30 (m, 3H), 1,98 (шир. d, J=9,6 Гц, 2H), 1,65 - 1,52 (m, 2H), 0,77 (шир. d, J=14,5 Гц, 2H), 0,61 (dt, J=4,7, 14,2 Гц, 2H), 0,09 (s, 3H), 0,06 - 0,00 (m, 3H).

Пример 13, MPL-324

Синтез N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид



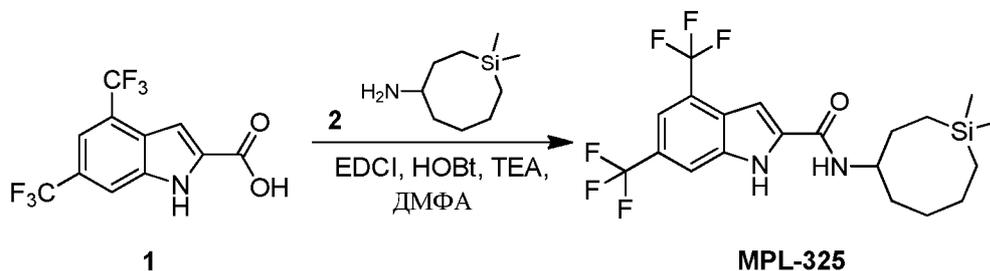
К раствору 4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 100,96 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсипепан-4-амина (23,48 мг, 121,15 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (0,5 мл) добавляли раствор EDCI (58,06 мг, 302,88 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (40,93 мг, 302,88 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (51,08 мг, 504,80 мкмоль, 70,26 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 1 ч. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (УМС-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент 75%-100% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсипепан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (20,7 мг, 47,43 мкмоль, выход 46,98%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI), m/z 437,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = ppm 12,53 (шир. s, 1 H) 8,63 (d, *J*=7,93 Гц, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,61 (s, 1 H) 7,47 (s, 1 H) 3,79 - 3,95 (m, 1 H) 1,72 - 1,93 (m, 3 H) 1,58 - 1,69 (m, 1 H) 1,36 - 1,51 (m, 2 H) 0,65 - 0,79 (m, 2 H) 0,52 - 0,62 (m, 2 H) -0,01 (d, *J*=12,66 Гц, 6 H).

Пример 14, MPL-325

Синтез N-(1,1-диметилсипепан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид



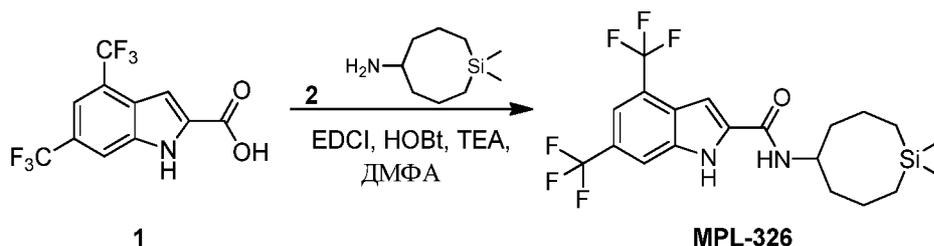
К раствору 4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 100,96 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсипепан-4-амина (20,98 мг, 100,96 мкмоль, 1 экв., соль HCl) в ДМФА (0,5 мл) добавляли раствор EDCI (58,06 мг, 302,88 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (40,93 мг, 302,88 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (51,08 мг, 504,80

мкмоль, 70,26 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 1 ч. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент 75%-100% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилокан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид (21,8 мг, 47,72 мкмоль, выход 47,27%, чистота 98,615%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ESI), m/z 451,0 [M+H]⁺; ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,58 (s, 1 H) 8,61 (d, J=7,93 Гц, 1 H) 8,01 (s, 1H) 7,65 (s, 1 H) 7,53 (s, 1 H) 3,90 - 4,12 (m, 1 H) 1,31 - 1,94 (m, 8 H) 0,46 - 0,89 (m, 4 H) -0,12 - 0,16 (m, 6 H).

Пример 15, MPL-326

Синтез N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид

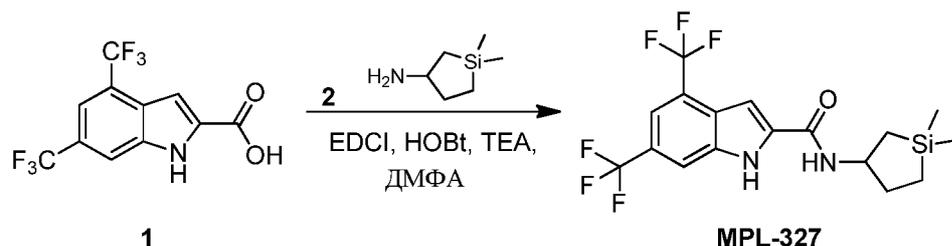


К раствору 4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 168,26 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилокан-5-амина (28,83 мг, 168,26 мкмоль, 1 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор EDCI (96,77 мг, 504,79 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (68,21 мг, 504,79 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (85,13 мг, 841,32 мкмоль, 117,10 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 1 ч. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 78%-100% В в течение 11 минут). Продукт после преп. ВЭЖХ дополнительно очищали при помощи преп. СФХ (Sepiatec Prep SFC 100, колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: 0,1% NH₃H₂O в IPA; В: CO₂, градиент: 15%В, изократический). Соединение N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид (13,4 мг, 29,35 мкмоль, выход 17,44%, чистота 98,656%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХМС (ESI), m/z 451,1 $[M+H]^+$; 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 0,24 (s, 6 H) 0,91 (d, $J=7,93$ Гц, 4 H) 1,65 (s, 1H) 4,07 (s, 1 H) 7,50 (s, 1 H) 7,65 - 4,12 (m, 1 H) 1,31 - 8,02 (m, 1 H) 8,71 - 0,89 (m, 1 H) 12,58 - 0,16 (m, 1 H).

Пример 16, MPL-327

Синтез N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид



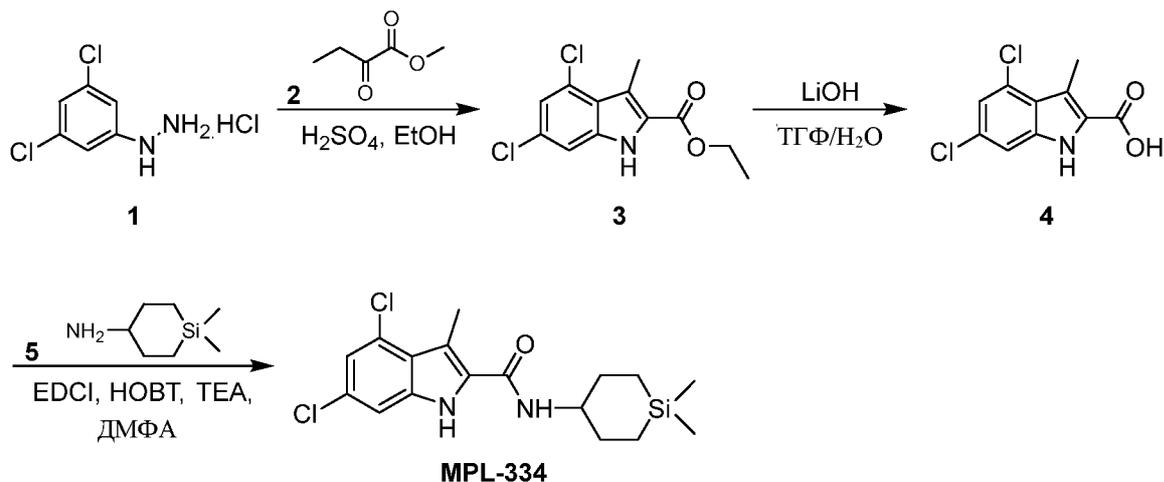
К раствору 4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 100,96 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилолан-3-амина (16,73 мг, 100,96 мкмоль, 1 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор EDCI (58,06 мг, 302,87 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (40,92 мг, 302,87 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (51,08 мг, 504,79 мкмоль, 70,26 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °C в течение 1 ч. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 66%-94% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (17,1 мг, 41,79 мкмоль, выход 41,39%, чистота 99,81%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 409,0 $[M+H]^+$

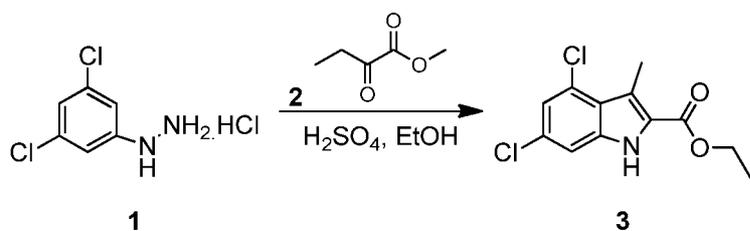
1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,43 (шир. s, 1 H) 8,54 (шир. s, $J=7,32$ Гц, 1 H) 7,85 (шир. s, 1H) 7,49 (шир. s, 1 H) 7,33 (шир. s, 1 H) 3,89 (шир. d, $J=5,19$ Гц, 1 H) 1,89 (шир. s, 1 H) 1,20 - 1,35 (m, 1H) 0,96 (шир. dd, $J=13,66, 6,03$ Гц, 1 H) 0,64 (шир. dd, $J=14,09, 6,56$ Гц, 1 H) 0,49 (шир. t, $J=12,74$ Гц, 1 H) 0,30 - 0,41 (m, 1 H) 0,00 (s, 6 H).

Пример 17, MPL-334

Схема

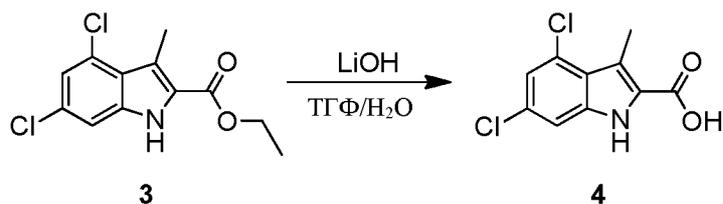


Стадия 1. Синтез этил-4,6-дихлор-3-метил-1H-индол-2-карбоксилата



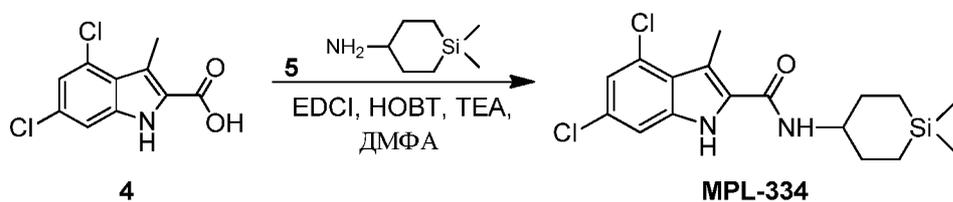
Раствор (3,5-дихлорфенил)гидразина (1 г, 4,68 ммоль, 1 экв., соль HCl) и метил-2-оксобутаноата (543,88 мг, 4,68 ммоль, 1 экв.) в EtOH (5 мл) упаривали при пониженном давлении. Добавляли EtOH (4,5 мл) и H₂SO₄ (12 М, 0,5 мл, 98% чистоты, 1,28 экв.) и перемешивали смесь при температуре 80 °С в течение 24 часов. ЖХМС показала, что исходный материал полностью израсходован. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и разделяли между этилацетатом (100 мл) и водой (200 мл). Водную фазу экстрагировали этилацетатом (100 мл). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Этил-4,6-дихлор-3-метил-1H-индол-2-карбоксилат (1,2 г, неочищенный) получали в виде коричневого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 2. Синтез 4,6-дихлор-3-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору этил-4,6-дихлор-3-метил-1H-индол-2-карбоксилата (1,2 г, 4,41 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (12 мл) и H₂O (12 мл) добавляли LiOH·H₂O (740,19 мг, 17,64 ммоль, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 50 °С в течение 12 часов. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь концентрировали *in vacuo* и полученный остаток доводили до pH 4 при помощи водного раствора HCl (6 М) и затем фильтровали. Осадок промывали водой (30 мл) при 25 °С в течение 30 мин и фильтровали. Осадок собирали и промывали петролейным эфиром (20 мл). 4,6-дихлор-3-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (740 мг, 2,88 ммоль, выход 65,32%, чистота 95%) получали в виде желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,298 (шир. s, 1H), 11,855 (s, 1H), 7,365 (s, 1H), 7,134 (s, 1H), 2,764 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-3-метил-1H-индол-2-карбоксамида



К раствору 4,6-дихлор-3-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 409,71 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амина (88,38 мг, 491,65 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (3 мл) добавляли раствор HOBT (83,04 мг, 614,57 мкмоль, 1,5 экв.) и EDCI (117,81 мг, 614,57 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением TEA (207,29 мг, 2,05 ммоль, 285,13 мкл, 5 экв.). Указанную реакционную смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 30 минут. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент 85%-100% В в течение 11 минут). 4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилилан-4-

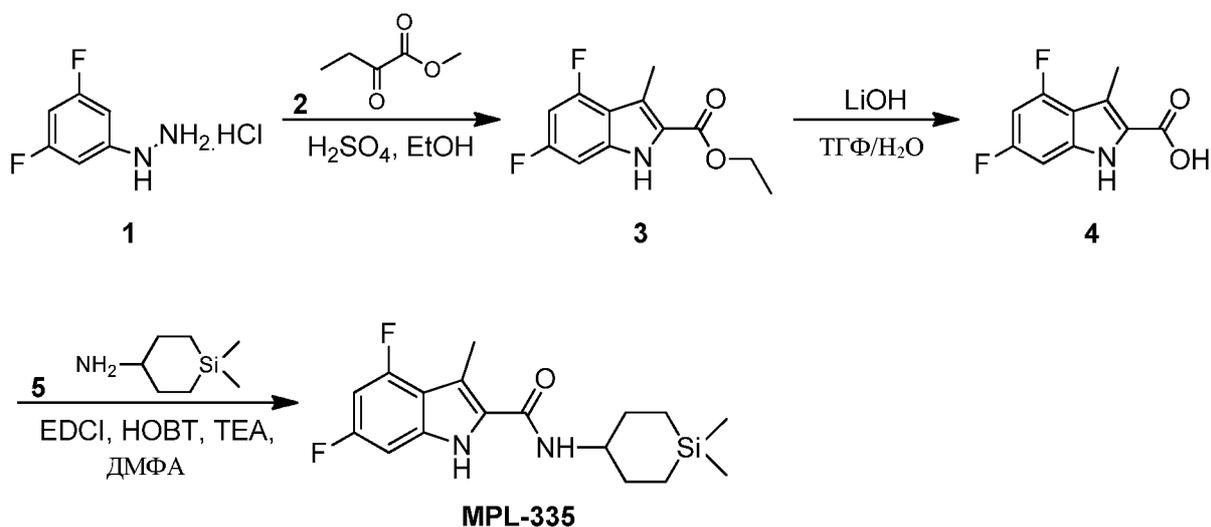
ил)-3-метил-1H-индол-2-карбоксамид (25,7 мг, 69,58 мкмоль, выход 16,98%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 369,1 $[M+H]^+$

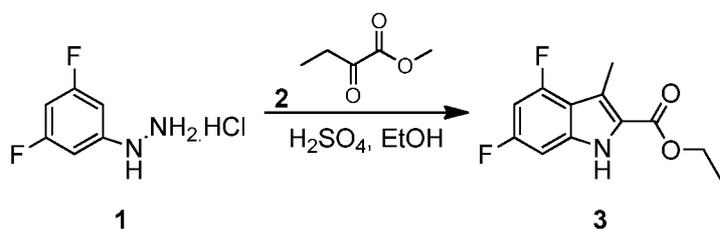
1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,64 (s, 1H), 7,94 (шир. d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,37 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 7,10 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,71 (dt, $J=7,9, 10,7$ Гц, 1H), 2,65 (s, 3H), 2,01 (шир. d, $J=10,0$ Гц, 2H), 1,66 - 1,56 (m, 2H), 0,78 (шир. d, $J=14,7$ Гц, 2H), 0,60 (dt, $J=4,6, 13,8$ Гц, 2H), 0,07 (s, 6H).

Пример 18, MPL-335

Схема



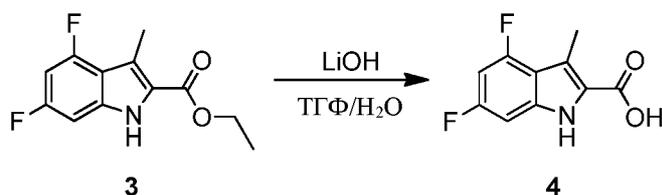
Стадия 1. Синтез этил-4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоксилата



Раствор (3,5-дифторфенил)гидразина (1 г, 5,54 ммоль, 1 экв., соль HCl) и метил-2-оксобутаноата (643,00 мг, 5,54 ммоль, 1 экв.) в EtOH (2 мл) выпаривали при пониженном давлении. Добавляли EtOH (4,5 мл) и H₂SO₄ (12 М, 0,5 мл, 98% чистота, 1,08 экв.) и перемешивали смесь при температуре 80 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала, что исходный материал полностью израсходован. Остаток выливали в воду (15 мл) и

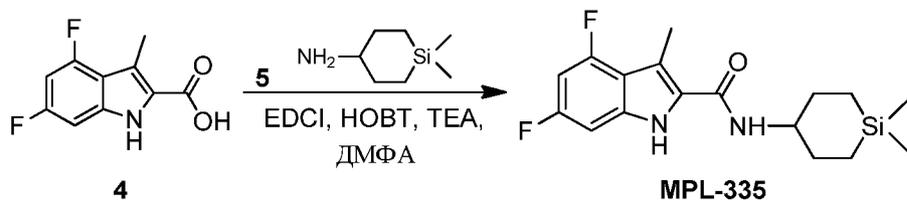
перемешивали. Водную фазу экстрагировали этилацетатом (10 мл × 3). Объединенную органическую фазу промывали рассолом (10 мл × 2), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью хроматографии на силикагеле (петролейный эфир : этилацетат = 5:1). Этил-4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоксилат (680 мг, 2,79 ммоль, выход 50,31%, чистота 98%) получали в виде белого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 2. Синтез 4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



Раствор этил-4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоксилата (680 мг, 2,84 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (7 мл) и H₂O (7 мл) добавляли LiOH·H₂O (715,71 мг, 17,06 ммоль, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 50 °С в течение 12 ч. ЖХМС показала, что исходный материал полностью израсходован. Раствор концентрировали *in vacuo*. К остатку добавляли водный раствор HCl (6 М) до pH 4. Смесь фильтровали и собирали осадок. Неочищенный продукт очищали путем перекристаллизации из воды (30 мл) при 25 °С в течение 30 мин, а затем дополнительно очищали путем перекристаллизации из петролейного эфира (20 мл) при 25 °С в течение 30 мин. 4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (500 мг, 2,37 ммоль, выход 83,30%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 3. Синтез N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоксиамида



К раствору 4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (100 мг, 473,56 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амина (102,15 мг, 568,28 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в ДМФА (2

мл) добавляли раствор НОВt (95,98 мг, 710,35 мкмоль, 1,5 экв.) и EDCI (136,17 мг, 710,35 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (3 мл) с последующим добавлением ТЕА (239,60 мг, 2,37 ммоль, 329,57 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 5 часов. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь концентрировали *in vacuo*. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: АСN; градиент: 70%-97% В в течение 11 минут). N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоксамид (119,1 мг, 353,99 мкмоль, выход 74,75%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

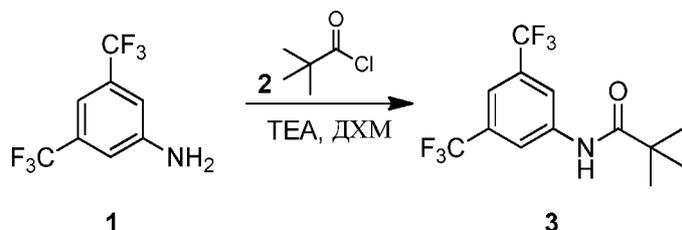
ЖХ-МС (ESI) m/z 337,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,51 (s, 1H), 7,76 (шир. d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,00 (dd, $J=2,0, 9,3$ Гц, 1H), 6,83 - 6,75 (m, 1H), 3,74 - 3,66 (m, 1H), 2,56 (s, 3H), 2,01 (шир. d, $J=10,3$ Гц, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 0,77 (шир. d, $J=14,7$ Гц, 2H), 0,60 (dt, $J=4,8, 13,9$ Гц, 2H), 0,06 (d, $J=17,1$ Гц, 6H).

Пример 19, MPL-336

Схема

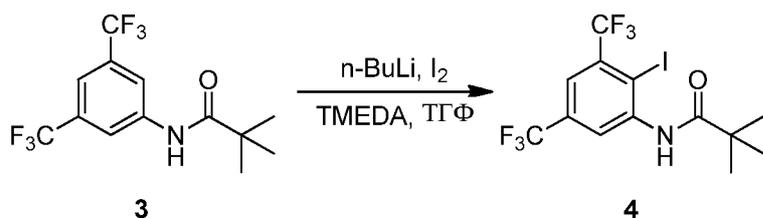
Стадия 1. Синтез N-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,2-диметилпропаноамида



К раствору 3,5-бис(трифторметил)анилина (10,49 г, 45,78 ммоль, 7,09 мл, 1 экв.) и ТЕА (9,27 г, 91,57 ммоль, 12,74 мл, 2 экв.) в ДХМ (100 мл) добавляли 2,2-диметилпропаноилхлорид (8,28 г, 68,68 ммоль, 8,45 мл, 1,5 экв.) по каплям при температуре 0 °С. Указанную смесь перемешивали при температуре 20°С в течение 30 минут. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Реакцию гасили насыщенным раствором NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали ДХМ (150 мл × 2). Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% этилацетата в петролейном эфире). Соединение

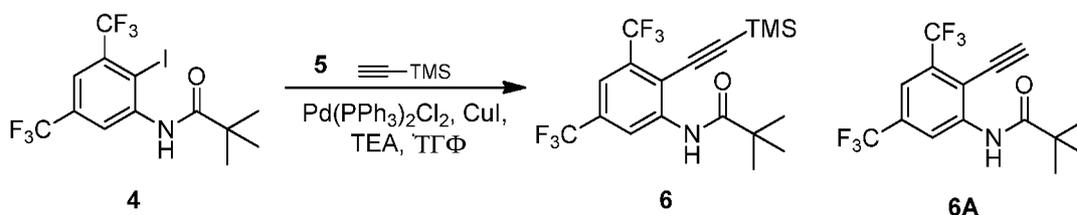
N-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,2-диметилпропанами́д (14 г, 42,46 ммоль, выход 92,74%, чистота 95%) использовали в виде желтого твердого вещества. Регистрировали ^1H ЯМР.

Стадия 2. Синтез N-[2-йод-3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,2-диметилпропанамида



К раствору N-[3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,2-диметилпропанамида (8 г, 25,54 ммоль, 1 экв.) и TMEDA (5,94 г, 51,08 ммоль, 7,71 мл, 2 экв.) в ТГФ (80 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (2,5 М в н-гексане, 25,54 мл, 2,5 экв.) в атмосфере N_2 при -78°C . Указанную смесь перемешивали при температуре -78°C в течение 30 минут. Затем добавляли раствор I_2 (7,78 г, 30,65 ммоль, 6,17 мл, 1,2 экв.) в ТГФ (20 мл) при температуре -78°C при перемешивании в течение 30 мин. ТСХ показала, что исходный материал остался и образовалось одно новое пятно. Указанную смесь гасили насыщенным раствором NH_4Cl (200 мл). Водную фазу экстрагировали EtOAc (100 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-10% этилацетата в петролейном эфире). Соединение N-[2-йод-3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,2-диметилпропанами́д (4,4 г, 9,52 ммоль, выход 31,06%, чистота 95%) получали в виде желтого твердого вещества.

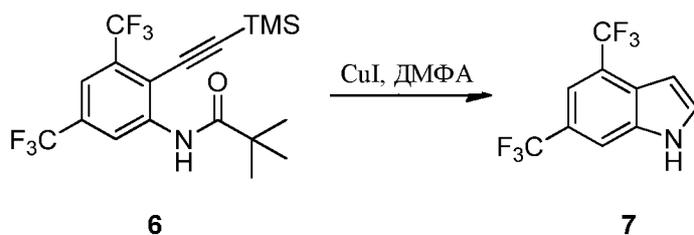
Стадия 3. Синтез N-[3,5-бис(трифторметил)-2-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-2,2-диметилпропанамида



К раствору N-[2-йод-3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,2-диметилпропанамида (4,4 г, 10,02 ммоль, 1 экв.) и этинил(триметил)силана (9,84 г, 100,20 ммоль, 13,88 мл, 10 экв.) в ТГФ (60

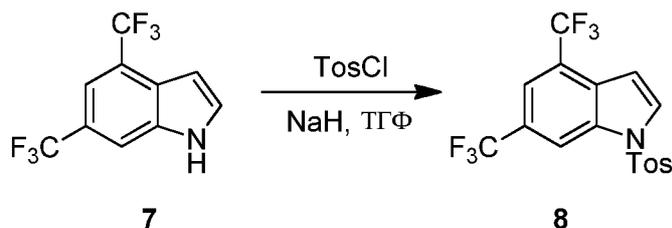
мл) и ТЕА (14,54 г, 143,69 ммоль, 20 мл, 14,34 экв.) добавляли Pd(PPh₃)₂Cl₂ (703,28 мг, 1,00 ммоль, 0,1 экв.) и CuI (190,83 мг, 1,00 ммоль, 0,1 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 12 часов. ТСХ показала целевой продукт. Полученную смесь фильтровали и фильтровальную массу концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% этилацетата в петролейном эфире). Соединение N-[3,5-бис(трифторметил)-2-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-2,2-диметилпропанамида (2,8 г, 6,50 ммоль, выход 64,84%, чистота 95%) получали в виде коричневой жидкости. Соединение N-[2-этинил-3,5-бис(трифторметил)фенил]-2,2-диметилпропанамида (500 мг, 1,41 ммоль, выход 14,06%, чистота 95%) получали в виде коричневой жидкости. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 4. Синтез 4,6-бис(трифторметил)-1H-индола



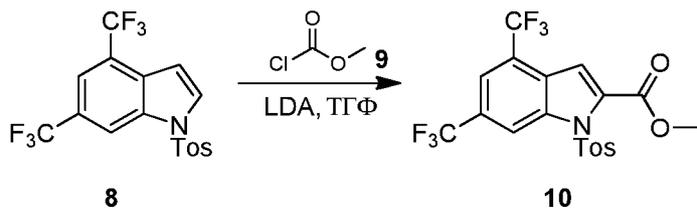
К раствору N-[3,5-бис(трифторметил)-2-(2-триметилсилилэтинил)фенил]-2,2-диметилпропанамида (2,8 г, 6,84 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (28 мл) добавляли TBAF (1 М в ТГФ, 20,52 мл, 3 экв.) в атмосфере N₂. Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-20% этилацетата в петролейном эфире). Получали соединение 4,6-бис(трифторметил)-1H-индол (1,7 г, 6,38 ммоль, выход 93,29%, чистота 95%) в виде желтой жидкости. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 5. Синтез 1-(п-толилсульфонил)-4,6-бис(трифторметил)индола



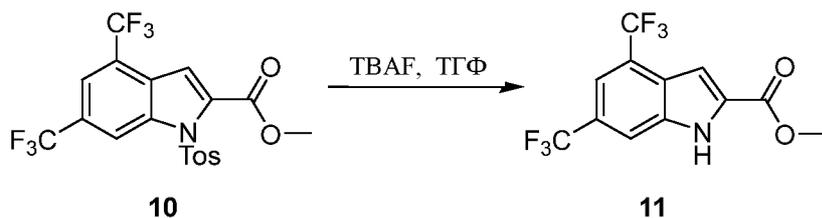
К раствору 4,6-бис(трифторметил)-1Н-индола (1 г, 3,95 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) добавляли NaN (237,00 мг, 5,93 ммоль, 60% чистота, 1,5 экв.) при перемешивании в течение 30 мин при 0°C, затем TosCl (903,74 мг, 4,74 ммоль, 1,2 экв.). Указанную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 30 минут. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Указанную смесь выливали в насыщенный раствор NH₄Cl (20 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-100% этилацетата в петролейном эфире). Соединение 1-(п-толилсульфонил)-4,6-бис(трифторметил)индол (600 мг, 1,40 ммоль, выход 35,42%, чистота 95%) получали в виде желтого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 6. Синтез метил-1-(п-толилсульфонил)-4,6-бис(трифторметил)индол-2-карбоксилата



К раствору 1-(п-толилсульфонил)-4,6-бис(трифторметил)индола (600 мг, 1,47 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (10 мл) по каплям добавляли LDA (2 М, 1,10 мл, 1,5 экв.) под N₂ при температуре -60 °С. Указанную смесь перемешивали при температуре -60°C в течение 30 минут. Затем по каплям добавляли метилкарбонохлоридат (694,55 мг, 7,35 ммоль, 569,31 мкл, 5 экв.) (0,860 г) к раствору при перемешивании в течение 30 мин при -60 °С. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Смесь выливали в насыщенный NH₄Cl (30 мл) и экстрагировали EtOAc (30 мл × 2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% этилацетата в петролейном эфире). Соединение метил-1-(п-толилсульфонил)-4,6-бис(трифторметил)индол-2-карбоксилат (300 мг, 644,65 мкмоль, выход 43,85%) получали в виде белого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

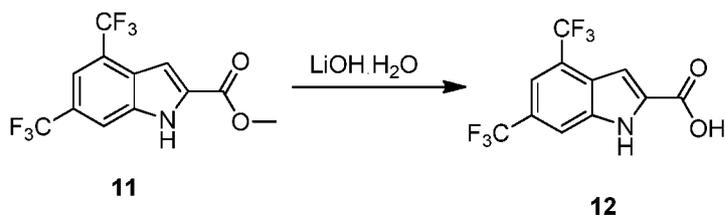
Стадия 7. Синтез метил-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксилата



Раствор метил-1-(*p*-толилсульфонил)-4,6-бис(трифторметил)индол-2-карбоксилата (300 мг, 644,65 мкмоль, 1 экв.) и TBAF (1 М в ТГФ, 773,59 мкл, 1,2 экв.) в ТГФ (5 мл) перемешивали при температуре 30 °С в течение 2 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Остаток выливали в воду (10 мл) с обработкой ультразвуком в течение 30 мин. Суспензию фильтровали. Осадок на фильтре промывали водой (10 мл) и собирали. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-20% этилацетата в петролейном эфире). Соединение метил-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат (100 мг, 321,36 мкмоль, выход 49,85%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ = 9,47 (шир. s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,45 (s, 1H), 4,01 (s, 3H).

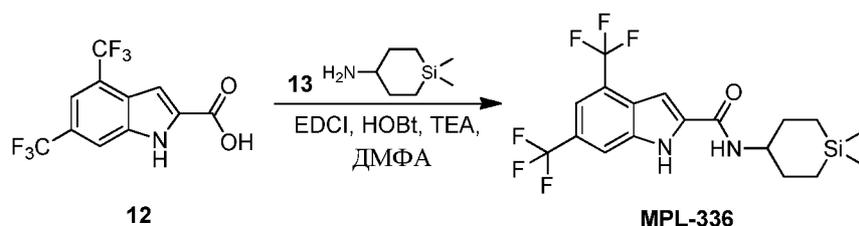
Стадия 8. Синтез метил-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору метил-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (100 мг, 321,36 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2,5 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (134,84 мг, 3,21 ммоль, 10 экв.) в H₂O (2,5 мл). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что исходный материал израсходован. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении для удаления ТГФ. Водный раствор доводили до pH 2 при помощи водного раствора HCl (6 М) и затем фильтровали для сбора твердого вещества. Соединение 4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (90 мг, неочищенное) получали в

виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

Стадия 9. Синтез N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксиамида



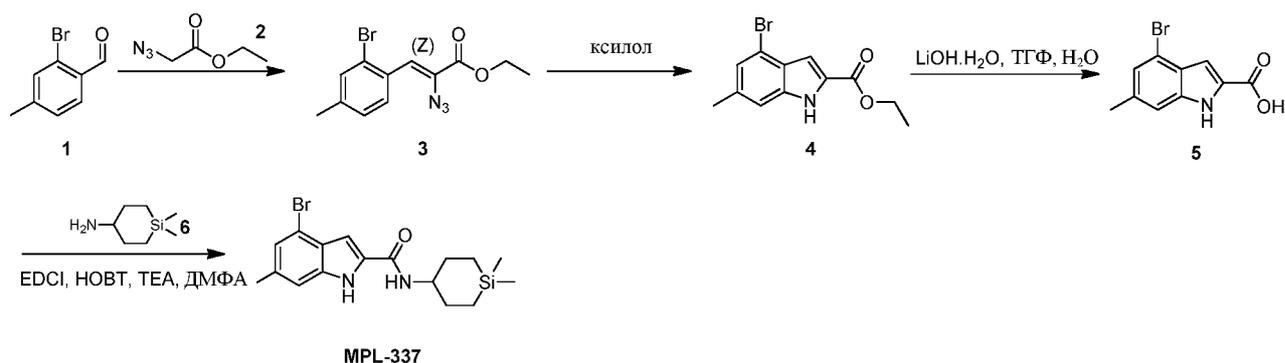
К раствору 4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 100,96 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амина (21,78 мг, 121,15 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (0,5 мл) добавляли раствор EDCI (58,06 мг, 302,87 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (40,93 мг, 302,87 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (51,08 мг, 504,79 мкмоль, 70,26 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 1 ч. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 70%-100% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (24,1 мг, 57,05 мкмоль, выход 56,51%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI), м/з 423,1 [M+H]⁺

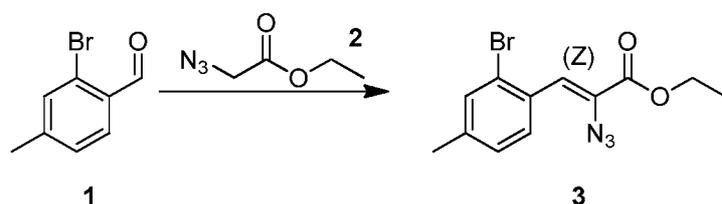
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ = 12,51 (s, 1 H) 8,57 (d, *J*=8,24 Гц, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,57 (s, 1 H) 7,41 (s, 1 H) 3,57 - 3,72 (m, 1 H) 1,86 - 2,01 (m, 2 H) 1,44 - 1,62 (m, 2 H) 0,68 (шир. d, *J*=14,50 Гц, 2 H) 0,53 (td, *J*=14,27, 4,73 Гц, 2 H) -0,12 - 0,05 (m, 6 H).

Пример 20, MPL-337

Схема

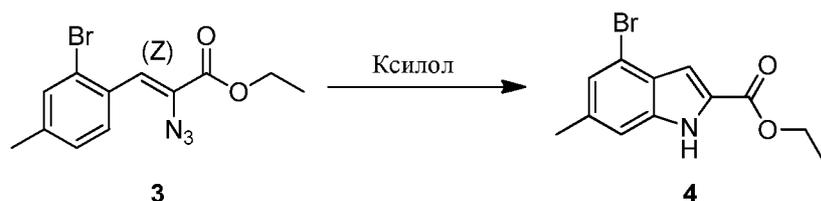


Стадия 1. Синтез этил-(Z)-2-азидо-3-(2-бром-4-метил-фенил)проп-2-еноата



NaN (602,82 мг, 15,07 ммоль, 60% чистота, 3 экв.) порциями добавляли к EtOH (10 мл) под N₂. Смесь перемешивали при температуре 20 °С до образования прозрачного раствора и затем охлаждали до -10 °С. Затем по каплям добавляли раствор 2-бром-4-метилбензальдегида (1 г, 5,02 ммоль, 1 экв.) и этил-2-азидоацетата (1,95 г, 15,07 ммоль, 2,12 мл, 3 экв.) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали при температуре -10 °С ~ 0 °С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир: этилацетат=5:1) показала, что реагент израсходован, и образовалось одно основное новое пятно. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (20 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% этилацетата в петролейном эфире). Получали соединение этил-(Z)-2-азидо-3-(2-бром-4-метил-фенил)проп-2-еноат (404 мг, 1,30 ммоль, выход 25,93%) в виде желтого масла.

Стадия 2. Синтез этил-4-бром-6-метил-1H-индол-2-карбоксилата

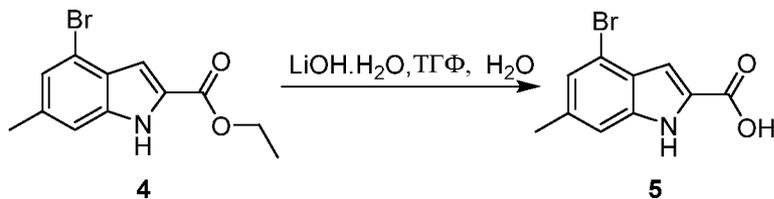


Смесь этил-(Z)-2-азидо-3-(2-бром-4-метил-фенил)проп-2-еноата (404 мг, 1,30 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (2 мл) перемешивали при температуре 140 °С в течение 30 минут. ЖХМС показала, что желаемая масса была обнаружена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-7% этилацетата в петролейном эфире). Получали соединение этил-4-бром-6-метил-1H-индол-2-карбоксилат (117 мг, 393,96 мкмоль, выход 30,24%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z: 283,9 [M+H]⁺

Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 3. Синтез 4-бром-6-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты

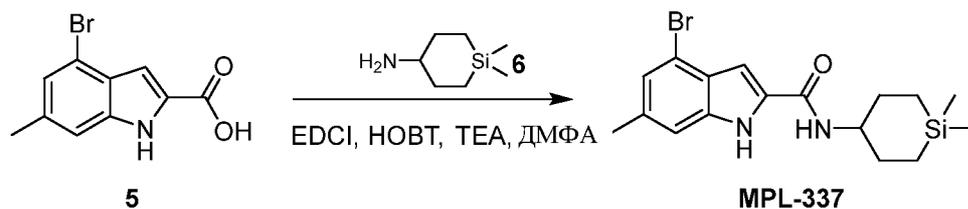


К раствору этил-4-бром-6-метил-1H-индол-2-карбоксилата (117 мг, 414,70 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (104,41 мг, 2,49 ммоль, 6 экв.) в H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала, что желаемая масса была обнаружена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ТГФ. Водный остаток доводили рН до 3-4 с помощью водного раствора HCl (1 н.) и затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (15 мл) и высушивали при пониженном давлении. Соединение 4-бром-6-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (73 мг, 258,58 мкмоль, выход 62,35%, чистота 90%) получали в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ESI) m/z: 255,9 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,11 (шир. s, 1H), 12,01 (шир. s, 1H), 7,27 - 7,06 (m, 2H), 6,92 (d, J=1,2 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H).

Стадия 4. Синтез 4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид



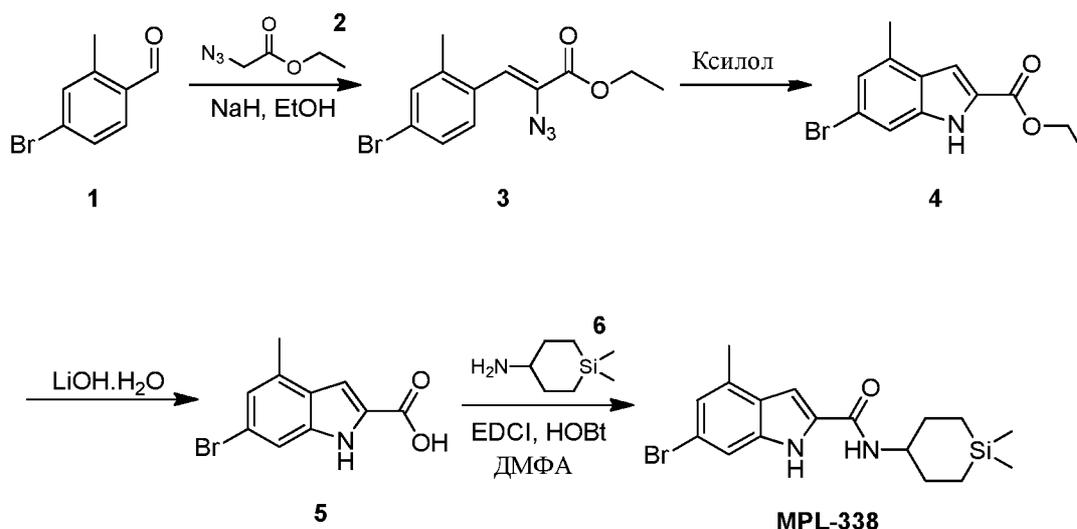
К раствору 4-бром-6-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (73 мг, 287,31 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилинан-4-амина (61,98 мг, 344,77 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли раствор EDCI (165,23 мг, 861,93 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (116,47 мг, 861,93 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (174,44 мг, 1,72 ммоль, 239,94 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что желаемая масса была обнаружена. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 75%-100% В в течение 11 минут). Соединение 4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид (32,3 мг, 85,14 мкмоль, выход 29,63%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z: 381,0 [M+H]⁺

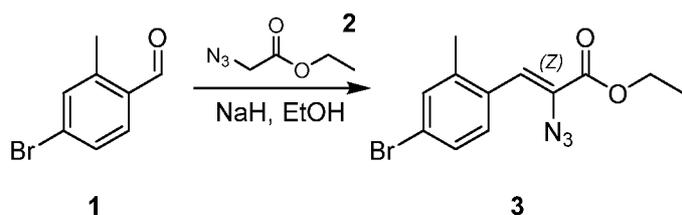
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,76 (шир. s, 1H), 8,35 (шир. d, J=8,1 Гц, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,12 (шир. d, J=10,1 Гц, 2H), 3,71 (шир. d, J=8,7 Гц, 1H), 2,37 (s, 3H), 1,98 (шир. d, J=10,2 Гц, 2H), 1,66 - 1,51 (m, 2H), 0,77 (шир. d, J=14,3 Гц, 2H), 0,61 (dt, J=4,0, 14,0 Гц, 2H), 0,13 - 0,04 (m, 6H).

Пример 21, MPL-338

Схема

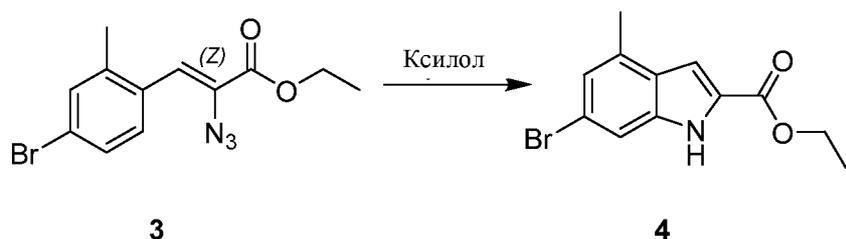


Стадия 1. Синтез этил-(Z)-2-азидо-3-(4-бром-2-метилфенил)проп-2-еноата



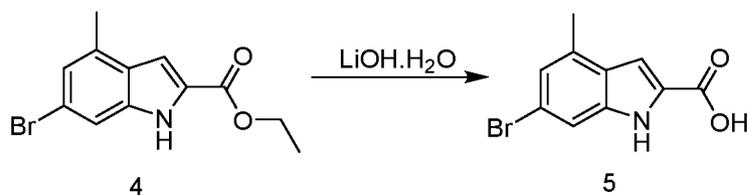
NaH партиями (1,81 г, 45,22 ммоль, чистота 60%, 3 экв.) добавляли к EtOH (20 мл). Смесь перемешивали при температуре 30 °С до образования прозрачного раствора и затем охлаждали до -10 °С. По каплям добавляли раствор 4-бром-2-метилбензальдегида (3 г, 15,07 ммоль, 1 экв.) и этил-2-азидоацетата (5,84 г, 45,22 ммоль, 6,35 мл, 3 экв.) в EtOH (20 мл). Смесь перемешивали при температуре -10 °С ~ 0 °С в течение 2 часов. ТСХ показала, что было обнаружено одно новое пятно. Реакцию гасили насыщенным раствором NH₄Cl (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (50 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Получали соединение этил-(Z)-2-азидо-3-(4-бром-2-метил-фенил)проп-2-еноат (4 г, неочищенный) в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2. Синтез этил-6-бром-4-метил-1H-индол-2-карбоксилата



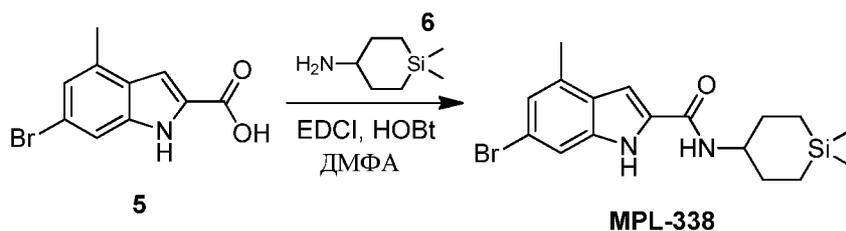
Этил-(Z)-2-азидо-3-(4-бром-2-метил-фенил)проп-2-еноат (4 г, 12,90 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали при 150 °С в течение 20 минут. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали для сбора осадка. Получали соединение этил-6-бром-4-метил-1Н-индол-2-карбоксилат (990 мг, 3,33 ммоль, выход 25,85%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. Регистрировали ¹Н ЯМР.

Стадия 3. Синтез 6-бром-4-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору этил-6-бром-4-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (100 мг, 354,44 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли раствор LiOH.H₂O (59,49 мг, 1,42 ммоль, 4 экв.) в H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 12 часов. ТСХ показала, что реагент был полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ТГФ. Водный остаток доводили до pH 2 при помощи водного раствора HCl (6 М) и затем фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении. Соединение 6-бром-4-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (88 мг, 329,03 мкмоль, выход 92,83%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества. Регистрировали ¹Н ЯМР. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 4. Синтез 6-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1Н-индол-2-карбоксамид



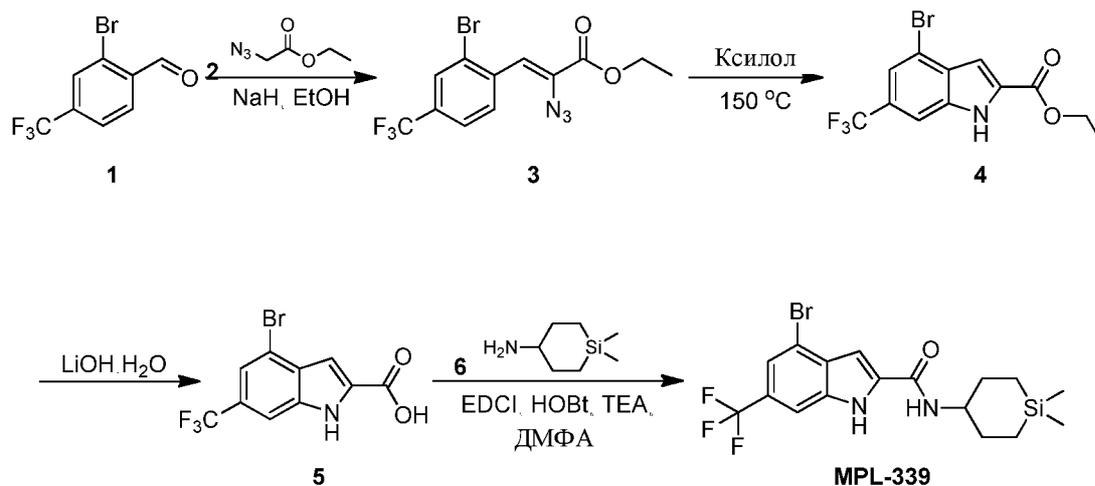
К раствору 6-бром-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (88 мг, 346,35 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амина (74,71 мг, 415,62 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) при температуре 25 °С добавляли раствор HOBT (140,40 мг, 1,04 ммоль, 3 экв.) и EDCI (199,19 мг, 1,04 ммоль, 3 экв.) в ДМФА (2 мл) с последующим добавлением TEA (175,23 мг, 1,73 ммоль, 241,04 мкл, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала, что было обнаружено требуемое соединение. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 70%-95% В в течение 11 минут). Соединение 6-бром-N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид (72,7 мг, 191,64 мкмоль, выход 55,33%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 379,0 [M+H]⁺

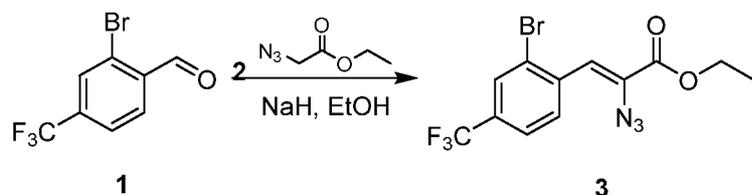
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ = 9,55 (шир. s, 1H), 7,47 (s, 1H), 7,07 (s, 1H), 6,78 (d, J=1,5 Гц, 1H), 6,05 (шир. d, J=7,9 Гц, 1H), 4,04 - 3,84 (m, 1H), 2,62 - 2,46 (m, 3H), 2,22 (td, J=3,8, 9,4 Гц, 2H), 1,67 - 1,57 (m, 2H), 0,89 - 0,68 (m, 4H), 0,09 (d, J=17,4 Гц, 6H).

Пример 22, MPL-339

Схема

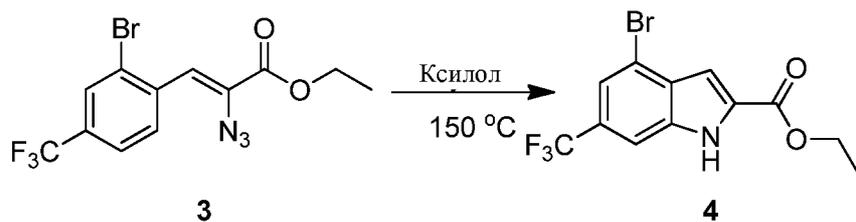


Стадия 1. Синтез этил-(Z)-2-азидо-3-[2-бром-4-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата



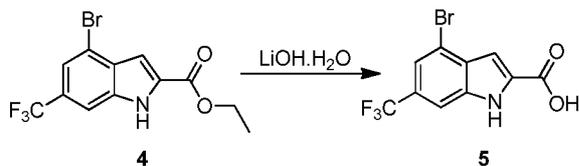
NaH (1,58 г, 39,52 ммоль, 60% чистота, 5 экв.) партиями добавляли к EtOH (30 мл). Смесь перемешивали до образования прозрачного раствора, а затем охлаждали до -10 °С. Смесь 2-бром-4-(трифторметил)бензальдегида (2 г, 7,90 ммоль, 1 экв.) и этил-2-азидоацетата (5,10 г, 39,52 ммоль, 5,55 мл, 5 экв.) добавляли по каплям при температуре ниже 0 °С. Смесь перемешивали при температуре 0 °С в течение 2 ч. ЖХМС показала желаемую массу. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 20 :1) показала, что исходный материал полностью израсходован. Смесь выливали в охлажденный льдом насыщенный раствор NH₄Cl (100 мл) и экстрагировали EtOAc (100 мл × 2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-5% этилацетат в петролейном эфире). Получали соединение этил-(Z)-2-азидо-3-[2-бром-4-(трифторметил)фенил]проп-2-еноат (1,2 г, 1,98 ммоль, выход 25,02%, чистота 60%) в виде светло-желтого масла. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 2. Синтез этил-4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата



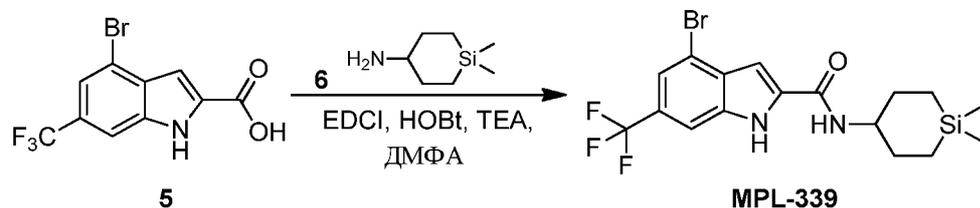
Раствор этил-(Z)-2-азидо-3-[2-бром-4-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (1,2 г, 3,30 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (10 мл) перемешивали и нагревали с обратным холодильником при 150°C в течение 0,5 ч. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 10 :1) показала, что реакция является грязной. Реакционный раствор постепенно охлаждали до температуры 10 °С. Реакционную смесь очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-15% этилацетат в петролейном эфире). Соединение этил-4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат (110 мг, 261,82 мкмоль, выход 7,94%, чистота 80%) получали в виде светло-желтого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 3. Синтез 4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору этил-4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (110 мг, 327,28 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (1 мл) добавляли раствор LiOH (47,03 мг, 1,96 ммоль, 6 экв.) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 60 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала, что реагент 4 полностью израсходован. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 5:1) показала одно пятно на исходном уровне. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разбавляли водой (5 мл) и доводили pH до 3 с помощью HCl (6 М в воде). Твердое вещество собирали фильтрованием и промывали водой (5 мл). Соединение 4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (65 мг, 200,45 мкмоль, выход 61,25%, чистота 95%) получали в виде светло-желтого твердого вещества. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-*d*₆) δ = 12,54 (шир. s, 1H), 7,76 (s, 1H), 7,58 (s, 1H), 7,00 (s, 1H).

Стадия 4. Синтез 4-бром-N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид



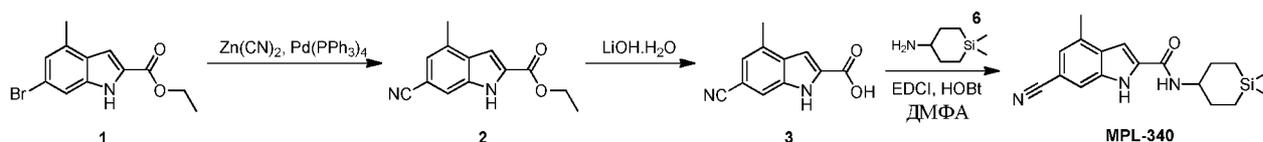
К раствору 4-бром-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (60 мг, 194,77 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амина (42,01 мг, 233,72 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор EDCI (74,68 мг, 389,54 мкмоль, 2 экв.) и HOBT (52,64 мг, 389,54 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (78,83 мг, 779,08 мкмоль, 108,44 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °C в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реагент 5 полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Указанную смесь разбавляли MeOH (1,5 мл) до образования прозрачного раствора и очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 75%-100% В в течение 11 минут). Соединение 4-бром-N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (29 мг, 66,52 мкмоль, выход 34,15%, чистота 99,4%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 433,1 [M+H]⁺

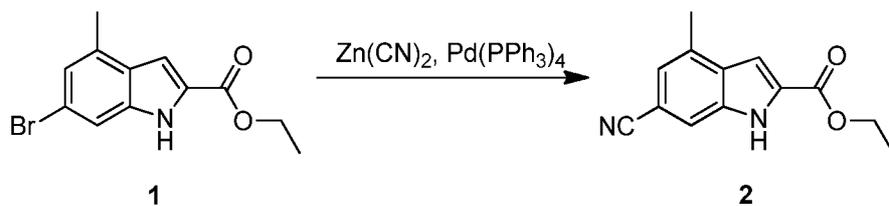
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,32 (s, 1H), 8,50 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,25 (s, 1H), 3,69 - 3,58 (m, 1H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,60 - 1,45 (m, 2H), 0,69 (шир. d, $J=14,5$ Гц, 2H), 0,53 (dt, $J=4,7, 14,2$ Гц, 2H), 0,00 (s, 3H), -0,06 (s, 3H).

Пример 23, MPL-340

Схема

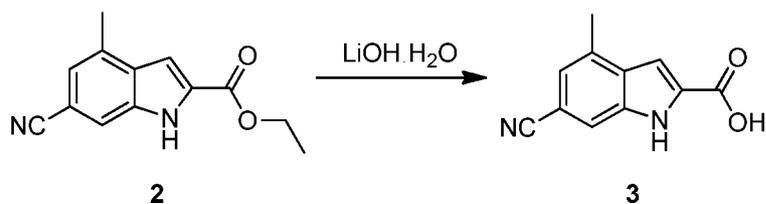


Стадия 1. Синтез этил-6-циано-4-метил-1H-индол-2-карбоксилата



К смеси этил-6-бром-4-метил-1H-индол-2-карбоксилата (100 мг, 354,44 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (5 мл) добавляли $Zn(CN)_2$ (62,43 мг, 531,66 мкмоль, 33,75 мкл, 1,5 экв.). Смесь продували N_2 и затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (81,92 мг, 70,89 мкмоль, 0,2 экв.) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 ч. ЖХМС показала, что было обнаружено требуемое соединение. Смесь фильтровали. Осадок промывали EtOAc (10 мл × 2). Объединенный фильтрат разбавляли EtOAc (20 мл) и экстрагировали 3% раствором LiCl в воде (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали рассолом (20 мл × 3), сушили над Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-20% этилацетата в петролейном эфире). Соединение этил-6-циано-4-метил-1H-индол-2-карбоксилат (40 мг, 162,98 мкмоль, выход 45,98%, чистота 93%) получали в виде белого твердого вещества. Регистрировали 1H ЯМР.

Стадия 2. Синтез 6-циано-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты

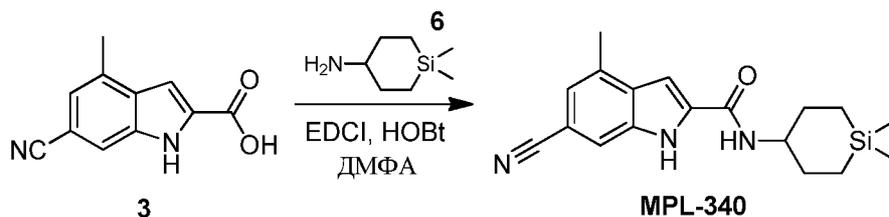


К раствору этил-6-циано-4-метил-1H-индол-2-карбоксилата (40 мг, 175,25 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (1 мл) добавляли раствор LiOH.H₂O (44,12 мг, 1,05 ммоль, 6 экв.) в H₂O (1 мл). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 12 часов. ТСХ показала одно основное новое пятно с более высокой полярностью. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ТГФ, затем доводили рН до 2 с помощью HCl (6 М в воде) и фильтровали. Осадок на фильтре высушивали при пониженном давлении. Соединение 6-циано-4-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (30 мг, 134,87 мкмоль,

выход 76,96%, чистота 90%) получали в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 13,49 - 13,27 (m, 1H), 12,32 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,24 (s, 1H), 7,21 (s, 1H), 2,56 - 2,53 (m, 3H)

Стадия 3. Синтез 6-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид

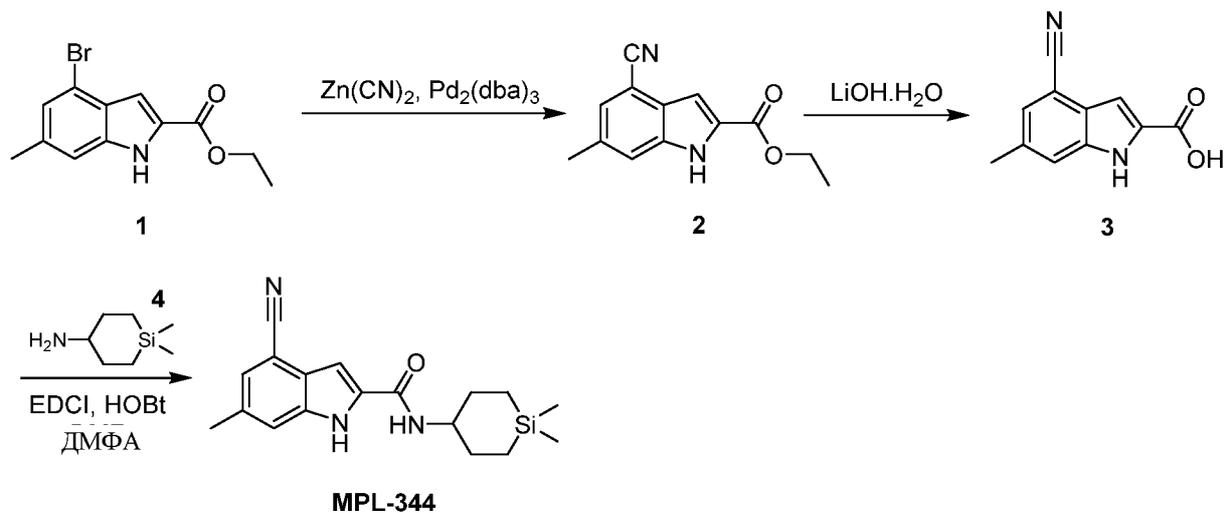


К раствору 6-циано-4-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 149,86 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилинан-4-амина (29,63 мг, 164,84 мкмоль, 1,1 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор HOBT (60,75 мг, 449,57 мкмоль, 3 экв.) и EDCI (86,18 мг, 449,57 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) при перемешивании, и затем добавляли TEA (75,82 мг, 749,28 мкмоль, 104,29 мкл, 5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 2 ч. ЖХМС показала, что было обнаружено требуемое соединение. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH_3CN , градиент: 60%-90% В в течение 11 минут). Соединение 6-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид (37,1 мг, 113,99 мкмоль, выход 76,06%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 326,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$

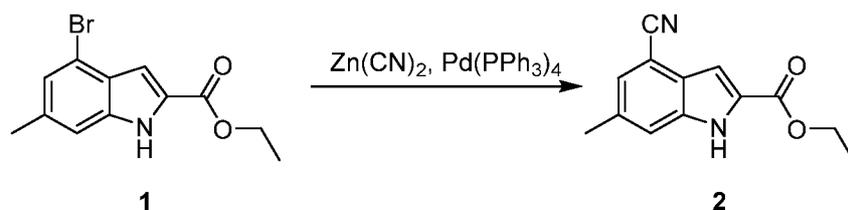
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,05 (s, 1H), 8,44 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,68 (s, 1H), 7,32 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,17 (s, 1H), 3,80 - 3,65 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,05 - 1,93 (m, 2H), 1,67 - 1,52 (m, 2H), 0,78 (шир. d, $J=14,5$ Гц, 2H), 0,62 (dt, $J=4,7, 14,1$ Гц, 2H), 0,12 - 0,00 (m, 6H).

Пример 24, MPL-344

Схема

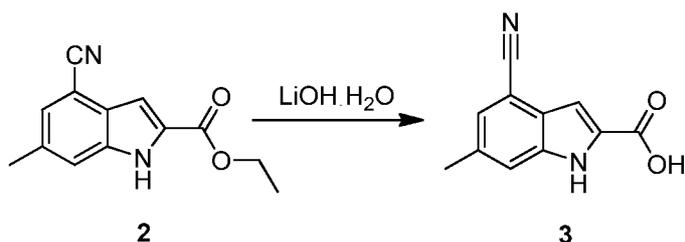


Стадия 1. Синтез этил-4-циано-6-метил-1H-индол-2-карбоксилата



Смесь этил-4-бром-6-метил-1H-индол-2-карбоксилата (357 мг, 1,27 ммоль, 1 экв.) и $Zn(CN)_2$ (237,74 мг, 2,02 ммоль, 128,51 мкл, 1,6 экв.) в ДМФА (3 мл) дегазировали и продували N_2 в течение 3 раз, а затем добавляли $Pd(PPh_3)_4$ (292,44 мг, 253,07 мкмоль, 0,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 ч в атмосфере N_2 . ТСХ (петролейный эфир : этилацетат=5:1) показала, что реагент 1 полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Полученную реакцию смесь фильтровали с получением фильтрата. Остаток разбавляли этилацетатом (30 мл) и промывали H_2O (30 мл × 2) и раствором 3% LiCl в воде (30 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над Na_2SO_4 , а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO_2 , 0-100% этилацетата в петролейном эфире). Соединение этил-4-циано-6-метил-1H-индол-2-карбоксилат (84 мг, 349,62 мкмоль, выход 27,63%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества.

Стадия 2. Синтез 4-циано-6-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты

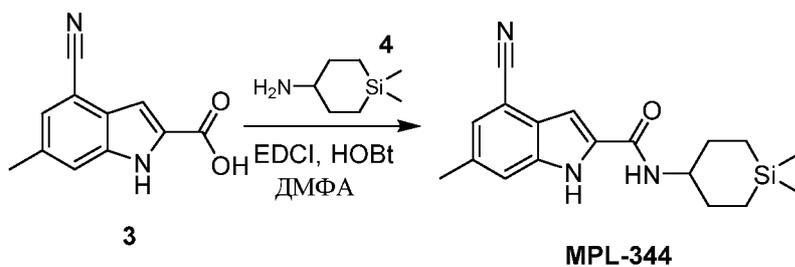


К раствору этил-4-циано-6-метил-1Н-индол-2-карбоксилата (84 мг, 368,02 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (2 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (92,66 мг, 2,21 ммоль, 6 экв.) в H₂O (2 мл). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 12 часов. ЖХМС показала желаемую массу. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ТГФ, затем доводили рН до 3-4 с помощью HCl (6 н. в воде) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (15 мл) и высушивали при пониженном давлении. Соединение 4-циано-6-метил-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (57 мг, 256,25 мкмоль, выход 69,63%, чистота 90%) получали в виде белого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ESI) m/z: 201,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 13,32 (шир. s, 1H), 12,30 (s, 1H), 7,56 (s, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,06 (d, J=1,1 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

Стадия 3. Синтез 4-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1Н-индол-2-карбоксамид



К раствору 4-циано-6-метил-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (57 мг, 284,73 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилинан-4-амина (48,96 мг, 341,67 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли раствор EDCI (163,75 мг, 854,18 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (115,42 мг, 854,18 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (172,87 мг, 1,71 ммоль, 237,78 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 1 часа. ЖХМС показала, что желаемая масса была обнаружена. Реакционную смесь фильтровали с получением фильтрата, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex

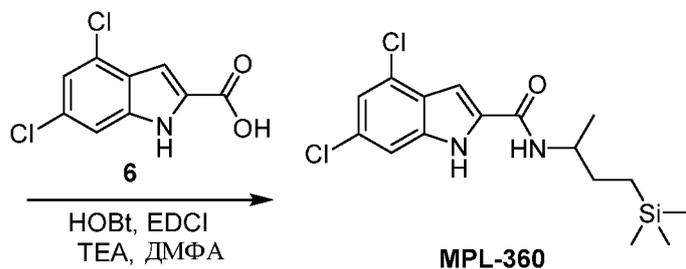
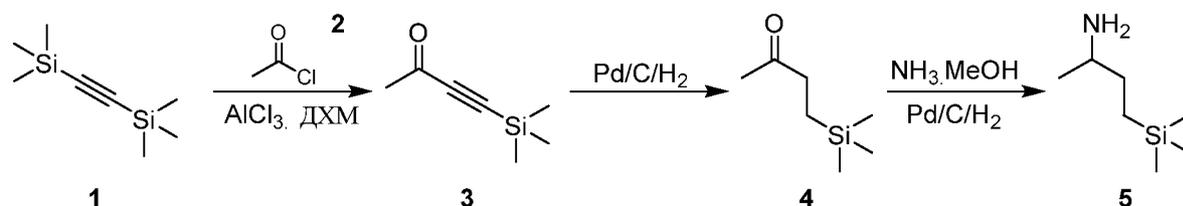
Synergi C18 150*30 мм*4 мкм; подвижная фаза: А: 0,05% HCl в воде, В: CH₃CN, градиент: 62%-82% В в течение 9 минут). Соединение 4-циано-N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид (12,3 мг, 37,79 мкмоль, выход 13,27%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z: 326,1 [M+H]⁺

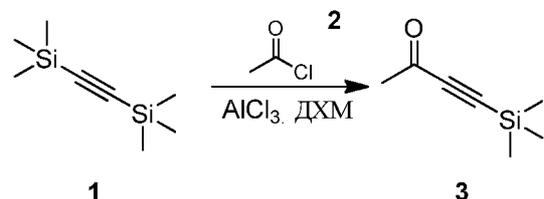
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 12,04 (s, 1H), 8,43 (d, J=8,2 Гц, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,43 (s, 1H), 7,35 (d, J=1,4 Гц, 1H), 3,77 - 3,67 (m, 1H), 2,42 (s, 3H), 2,04 - 1,95 (m, 2H), 1,65 - 1,54 (m, 2H), 0,78 (шир. d, J=14,5 Гц, 2H), 0,61 (dt, J=4,7, 14,2 Гц, 2H), 0,09 (s, 3H), 0,03 (s, 3H).

Пример 25, MPL-360

Схема



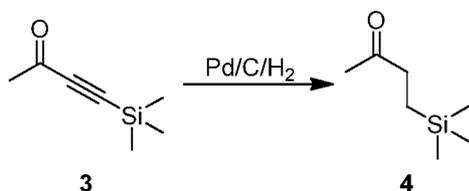
Стадия 1. Синтез 4-триметилсилилбут-3-ин-2-она



AlCl₃ (3,91 г, 29,34 ммоль, 1,60 мл, 1 экв.) суспендировали в ДХМ (30 мл) и охлаждали на ледяной бане. Раствор триметил(2-триметилсилилэтинил)силана (5 г, 29,34 ммоль, 6,65 мл, 1 экв.) и ацетилхлорида (2,30 г, 29,34 ммоль, 2,09 мл, 1 экв.) в ДХМ (60 мл) добавляли к

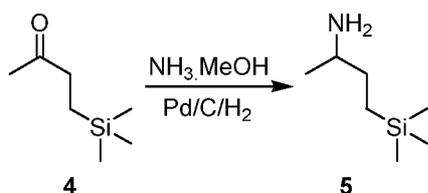
суспензии по каплям из воронки для добавления в течение 40 минут. Темно-коричневато-красный раствор перемешивали при температуре 0 °С в течение 30 минут. Затем ледяную баню удаляли. Указанную смесь перемешивали при температуре 15°С в течение 50 минут. ТСХ показала, что желаемый продукт обнаружен. Реакционную смесь охлаждали до 0 °С и гасили медленным добавлением раствора 1 н. НСl в воде (75 мл). Кислотный раствор экстрагировали ДХМ (2 × 150 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 4-триметилсилилбут-3-ин-2-он (4 г, 27,09 ммоль, выход 92,33%, чистота 95%) получали в виде коричневой жидкости. Регистрировали ¹Н ЯМР.

Стадия 2. Синтез 4-триметилсилилбутан-2-она



К раствору 4-триметилсилилбут-3-ин-2-она (1 г, 7,13 ммоль, 1 экв.) в пентане (10 мл) добавляли Pd/C (0,1 г, 93,97 мкмоль, чистота 10%, 1,32e-2 экв.) в атмосфере N₂. Суспензию дегазировали под вакуумом и несколько раз продували H₂. Смесь перемешивали в атмосфере H₂ (15 фунтов/кв. дюйм) при температуре 10 °С в течение 12 часов. ¹Н ЯМР показал обнаружение целевого продукта. Полученную реакционную смесь фильтровали. Осадок на фильтре промывали MeOH (10 мл). Фильтраты были объединены. Соединение 4-триметилсилилбутан-2-он (1,03 г, неочищенный) получали в MeOH и пентане в виде желтой жидкости, которую использовали непосредственно на следующей стадии.

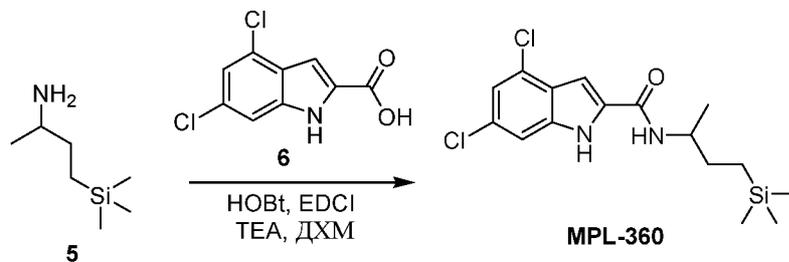
Стадия 3. Синтез 4-триметилсилилбутан-2-амина



$\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ (7 М, 10,20 мл, 5 экв.) добавляли к раствору 4-триметилсилилбутан-2-она (2,06 г, 14,28 ммоль, 1 экв.) в MeOH и пентане с предыдущей стадии. Смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 15 °С. Затем добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,05 г, 28,55 ммоль, 2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 15 °С в течение 2 часов. ТСХ показала новое образовавшееся пятно. Смесь гасили ледяной водой (20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с удалением органических растворителей. Водный раствор экстрагировали смешанным растворителем ДХМ и MeOH (10:1, 20 мл \times 2). Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. К фильтрату добавляли HCl в MeOH (4 М, 20 мл) и концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Полученный остаток растирали с EtOAc (20 мл) в течение 30 мин с помощью ультразвука. Соединение 4-триметилсилилбутан-2-амин (400 мг, 2,09 ммоль, выход 14,64%, чистота 95%, HCl) получали в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) $\delta =$ -0,07-0,09 (m, 9H), 0,41-0,56 (m, 2H), 1,16-1,18 (m, 3H), 1,35-1,50 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 2,51 (шир. s, 4H), 3,03 (sxt, $J=6,47$ Гц, 1H), 8,03 (шир. s, 3H)

Стадия 4: Синтез 4,6-дихлор-N-(1-метил-3-триметилсилил-пропил)-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 217,35 мкмоль, 1 экв.) и 4-триметилсилилбутан-2-амин (37,90 мг, 260,82 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (0,5 мл) добавляли раствор EDCI (62,50 мг, 326,02 мкмоль, 1,5 экв.) и HOBT (44,05 мг, 326,02 мкмоль, 1,5 экв.) в ДМФА (0,5 мл) с последующим добавлением TEA (131,96 мг, 1,30 ммоль, 181,51 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 1 ч. ЖХМС показал, что целевой продукт был обнаружен. Смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонок: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225%

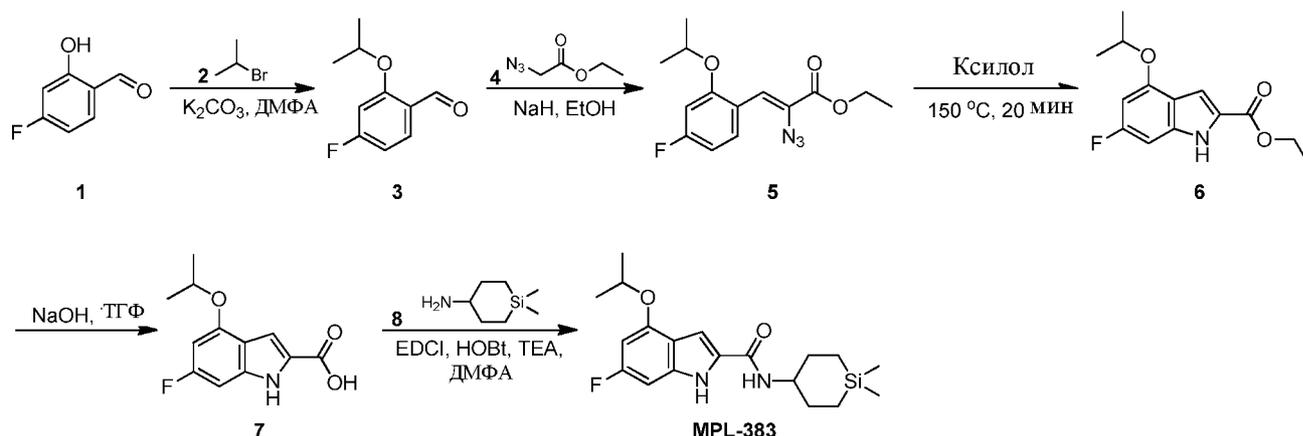
муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 80%-100% В в течение 11 минут). Получали соединение 4,6-дихлор-N-(1-метил-3-триметилсилилпропил)-1H-индол-2-карбоксамид (38,7 мг, 107,11 мкмоль, выход 49,28%, чистота 98,9%) в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI), m/z 357,1 [M+H]⁺

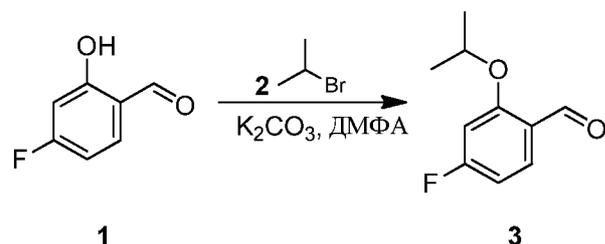
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ ppm 0,00 (s, 9 H) 0,37 - 0,63 (m, 2 H) 1,17 (d, J=6,56 Гц, 3 H) 1,36 - 1,65 (m, 2 H) 3,96 (dt, J=14,08, 7,08 Гц, 1 H) 7,24 (d, J=1,37 Гц, 1 H) 7,32 (s, 1 H) 7,42 (s, 1 H) 8,39 (d, J=8,39 Гц, 1 H) 12,07 (шир. s, 1 H).

Пример 26, MPL-383

Схема



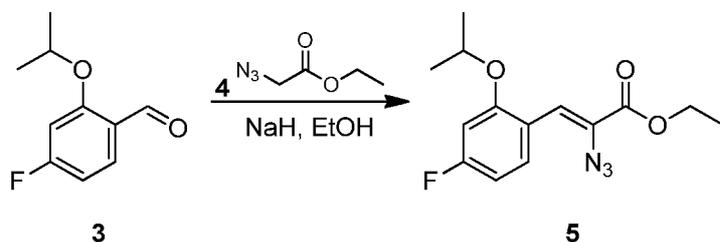
Стадия 1. Синтез 4-фтор-2-изопропоксибензальдегида



К раствору 4-фтор-2-гидроксibenзальдегида (2 г, 14,27 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (20 мл) добавляли K₂CO₃ (3,95 г, 28,55 ммоль, 2 экв.) и 2-бромпропан (3,51 г, 28,55 ммоль, 2,68 мл, 2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 100 °С в течение 12 ч. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат=5:1) показала, что образуются новые пятна. Смесь выливали в смесь воды

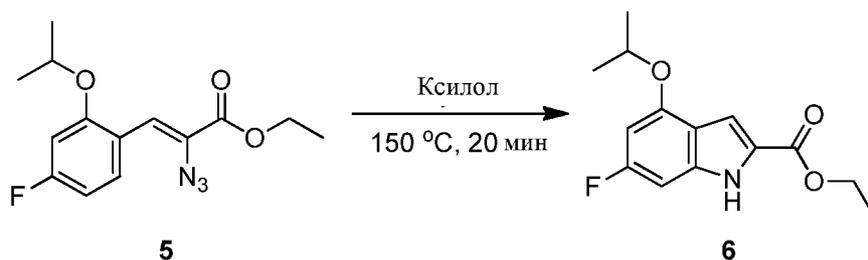
и EtOAc (100 мл). Водный слой и органический слой разделяли. Водный слой экстрагировали EtOAc (2 x 50 мл). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-3% этилацетата в петролейном эфире). Соединение 4-фтор-2-изопропоксибензальдегид (2,23 г, 11,62 ммоль, выход 81,42%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 2. Синтез этил-(Z)-2-азидо-3-(4-фтор-2-изопропоксифенил)проп-2-еноата



NaH (1,51 г, 37,87 ммоль, 60% чистота, 3 экв.) порциями добавляли к EtOH (10 мл) под N₂. Смесь перемешивали при температуре 20 °С до образования прозрачного раствора и затем охлаждали до -10 °С. Затем по каплям добавляли раствор 4-фтор-2-изопропоксибензальдегида (2,3 г, 12,62 ммоль, 1 экв.) и этил-2-азидоацетата (4,89 г, 37,87 ммоль, 5,32 мл, 3 экв.) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали при температуре -10 °С ~ 0 °С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат=3:1) показала, что соединение 3 было полностью израсходовано и образовалось одно новое пятно. Реакцию гасили HCl (1 н. в воде, 60 мл) и затем экстрагировали EtOAc (50 мл × 2). Объединенный органический слой промывали рассолом (30 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-10% этилацетата в петролейном эфире). Соединение этил-(Z)-2-азидо-3-(4-фтор-2-изопропоксифенил)проп-2-еноат (2,4 г, 4,09 ммоль, выход 32,41%, чистота 50%) получали в виде желтого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. Синтез этил-6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоксилата

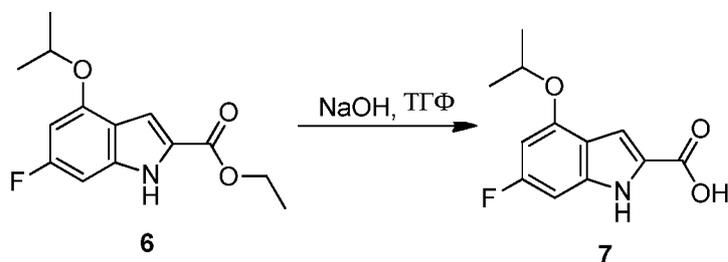


Раствор этил-(Z)-2-азидо-3-(4-фтор-2-изопропоксифенил)проп-2-еноата (945,66 мг, 3,22 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (5 мл) перемешивали при температуре 150°C в течение 30 мин. ЖХМС показала желаемую массу. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением растворителя. Остаток очищали при помощи колоночной хроматографии (SiO₂, 0-2% этилацетат в петролейном эфире). Соединение этил-6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоксилат (602 мг, 2,16 ммоль, выход 66,86%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z: 266,1 [M+H]⁺

Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 4. Синтез 6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты

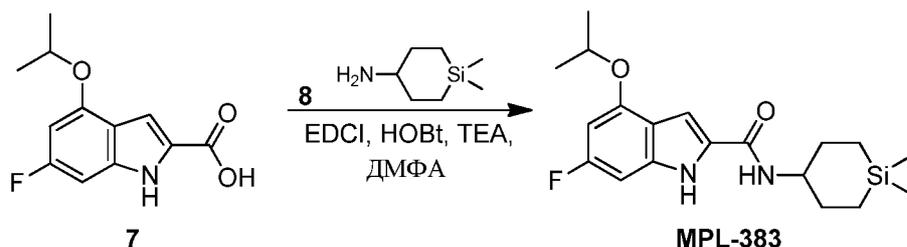


К раствору этил-6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоксилата (600 мг, 2,26 ммоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (569,47 мг, 13,57 ммоль, 6 экв.) в H₂O (3 мл). Смесь нагревали при температуре 80 °C в течение 12 часов. ЖХМС показала желаемую массу. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением ТГФ, затем доводили рН до 3-4 с помощью HCl (6 н. в воде) и фильтровали. Осадок на фильтре промывали петролейным эфиром (30 мл) и высушивали при пониженном давлении. Соединение 6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоновую кислоту (480 мг, 1,92 ммоль, выход 84,99%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (ESI) m/z: 238,1 [M+H]⁺

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,84 (шир. s, 1H), 11,79 (шир. s, 1H), 6,98 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 6,68 (d, $J=8,4$ Гц, 1H), 6,48 (dd, $J=1,7, 12,2$ Гц, 1H), 4,74 (spt, $J=6,0$ Гц, 1H), 1,33 (d, $J=6,1$ Гц, 6H).

Стадия 5. Синтез N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоксамида



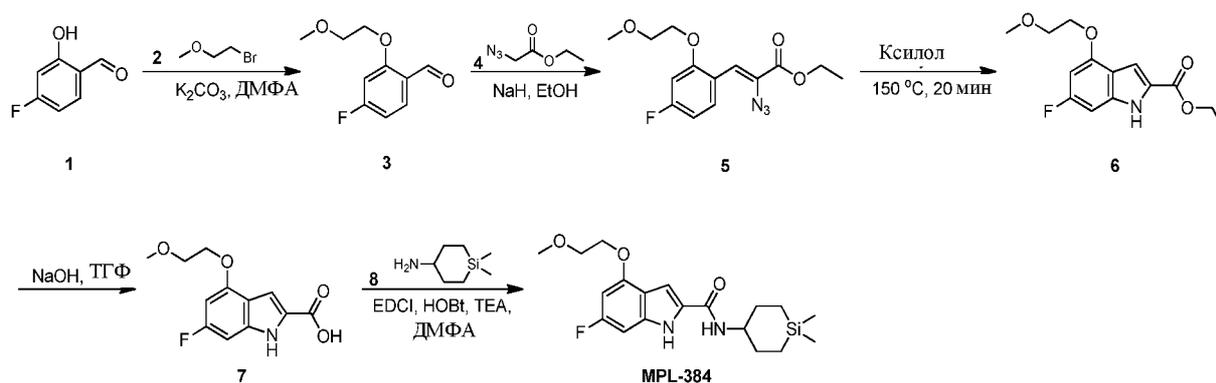
К раствору 6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 210,77 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амина (45,47 мг, 252,92 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли раствор EDCI (121,21 мг, 632,31 мкмоль, 3 экв.) и HOBT (85,44 мг, 632,31 мкмоль, 3 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (127,96 мг, 1,26 ммоль, 176,02 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 1 ч. ЖХМС показала желаемую массу. Реакционную смесь фильтровали с получением фильтрата, который очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 62%-92% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоксамид (47,1 мг, 129,93 мкмоль, выход 61,64%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z : 363,1 [M+H]⁺

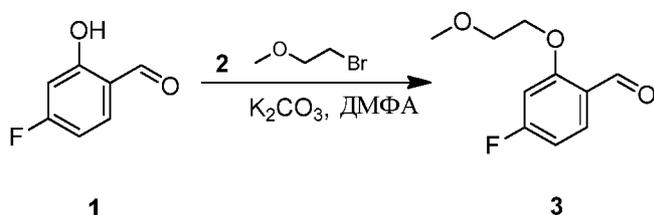
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,52 (s, 1H), 8,19 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 7,19 (d, $J=1,8$ Гц, 1H), 6,68 (dd, $J=1,4, 9,5$ Гц, 1H), 6,44 (dd, $J=1,8, 12,3$ Гц, 1H), 4,75 (spt, $J=6,0$ Гц, 1H), 3,73 - 3,61 (m, 1H), 2,01 - 1,90 (m, 2H), 1,63 - 1,51 (m, 2H), 1,33 (d, $J=6,0$ Гц, 6H), 0,76 (шир. d, $J=14,6$ Гц, 2H), 0,59 (dt, $J=4,7, 14,2$ Гц, 2H), 0,12 - 0,02 (m, 6H).

Пример 27, MPL-384

Схема

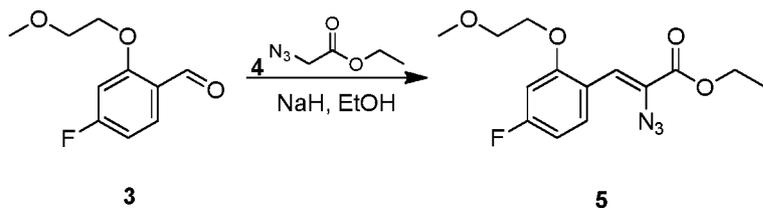


Стадия 1. Синтез 4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензальдегида



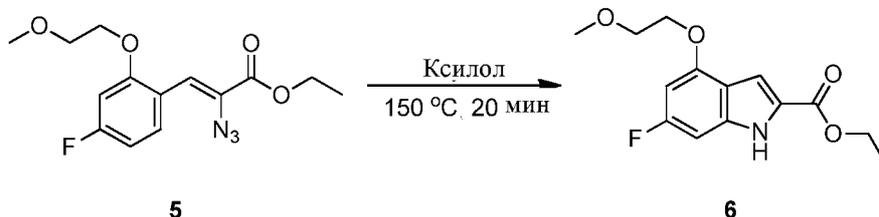
К раствору 4-фтор-2-гидроксибензальдегида (0,5 г, 3,57 ммоль, 1 экв.) в ДМФА (6 мл) добавляли K_2CO_3 (1,48 г, 10,71 ммоль, 3 экв.), затем 1-бром-2-метоксиэтан (744,00 мг, 5,35 ммоль, 502,70 мкл, 1,5 экв.). Смесь перемешивали при температуре 60 °С в течение 24 часов. ТСХ (Петролейный эфир : EtOAc = 5:1) показала, что реагент 1 полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Указанную смесь выливали в воду (50 мл) и экстрагировали EtOAc (20 мл × 3). Объединенный органический слой промывали LiCl (3% в воде, 20 мл × 2), сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-25% этилацетат в петролейном эфире). Получали соединение 4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензальдегид (695 мг, 3,33 ммоль, выход 93,35%, чистота 95%) в виде бесцветного масла. Регистрировали 1H ЯМР.

Стадия 2. Синтез этил-(Z)-2-азидо-3-[4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил]проп-2-еноата



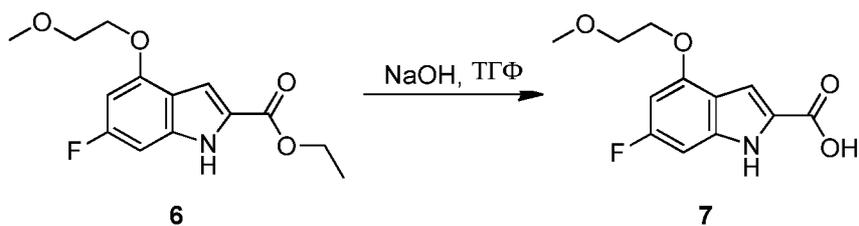
EtOH (10 мл) помещали в хорошо высушенную трехгорлую колбу, оборудованную термометром, продутую N₂, и периодически добавляли NaN (701,28 мг, 17,53 ммоль, 60% чистота, 5 экв.). Смесь перемешивали до образования прозрачного раствора. Затем смесь охлаждали до -10°C, по каплям добавляли раствор 4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)бензальдегида (695 мг, 3,51 ммоль, 1 экв.) и этил-2-азидоацетата (2,26 г, 17,53 ммоль, 2,46 мл, 5 экв.) в ТГФ (2 мл) при температуре ниже 0°C. Реакционный раствор перемешивали при температуре 0 °C в течение 2 дней. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 5:1) показала одно новое пятно. Смесь выливали в насыщенный NH₄Cl (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (15 мл × 2). Объединенный органический слой сушили Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением остатка, который очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-15% этилацетат в петролейном эфире). Получали соединение этил-(Z)-2-азидо-3-[4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил]проп-2-еноат (720 мг, 2,21 ммоль, выход 63,06%, чистота 95%) в виде светло-желтого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 3. Синтез этил-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-2-карбоксилата



Раствор этил-(Z)-2-азидо-3-[4-фтор-2-(2-метоксиэтокси)фенил]проп-2-еноата (720 мг, 2,33 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (10 мл) нагревали при 150 °C в течение 20 минут. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 5:1) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь постепенно охлаждали до температуры 20 °C, а затем фильтровали. Осадок на фильтре промывали ксилолом (5 мл × 2) и собирали. Соединение этил-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-2-карбоксилат (400 мг, 1,35 ммоль, выход 58,03%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

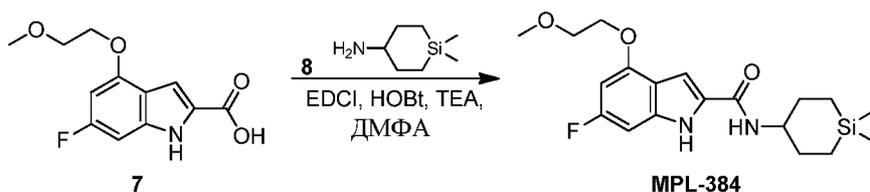
Стадия 4. Синтез 6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору этил-6-фтор-4-(2-метоксиэтоксид)-1Н-индол-2-карбоксилата (400 мг, 1,42 ммоль, 1 экв.) в EtOH (3 мл) добавляли NaOH (3 М, 2,85 мл, 6,01 экв.) (водн.). Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 5:1) показала, что исходный материал полностью израсходован и образовалось одно новое пятно. Смесь концентрировали при пониженном давлении с удалением EtOH, а затем добавляли HCl (3 н. в воде) с доведением pH до 4. Указанный продукт собирали фильтрованием. Соединение 6-фтор-4-(2-метоксиэтоксид)-1Н-индол-2-карбоновую кислоту (290 мг, 1,09 ммоль, выход 76,51%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-*d*₆) = 12,90 (шир. s, 1H), 11,85 (шир. s, 1H), 7,01 (d, *J*=1,5 Гц, 1H), 6,73 (d, *J*=9,5 Гц, 1H), 6,50 (dd, *J*=1,9, 12,1 Гц, 1H), 4,29 - 4,19 (m, 2H), 3,74 (dd, *J*=3,7, 5,3 Гц, 2H), 3,36 (s, 3H).

Стадия 5. Синтез N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-фтор-4-(2-метоксиэтоксид)-1Н-индол-2-карбоксамида



К раствору 6-фтор-4-(2-метоксиэтоксид)-1Н-индол-2-карбоновой кислоту (70 мг, 276,43 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амина (59,63 мг, 331,72 мкмоль, 1,2 экв., HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор EDCI (105,99 мг, 552,87 мкмоль, 2 экв.) и HOBT (74,70 мг, 552,87 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (111,89 мг, 1,11 ммоль, 153,90 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 2 часов. ЖХМС показала, что реагент 7 был полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Смесь фильтровали для удаления нерастворимого вещества. Фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex luna C18

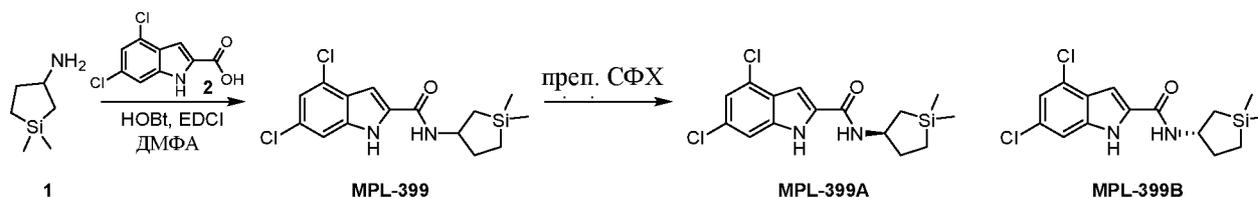
100*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 52%-82% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-2-карбоксамид (71,3 мг, 187,54 мкмоль, выход 67,84%, чистота 99,56%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 379,3 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) = 11,48 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,14 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,15 (d, J=1,8 Гц, 1H), 6,63 (dd, J=1,4, 9,6 Гц, 1H), 6,37 (dd, J=1,9, 12,1 Гц, 1H), 4,17 - 4,08 (m, 2H), 3,67 - 3,55 (m, 3H), 3,26 (шир. s, 3H), 1,94 - 1,82 (m, 2H), 1,56 - 1,42 (m, 2H), 0,68 (шир. d, J=14,5 Гц, 2H), 0,51 (dt, J=4,8, 14,1 Гц, 2H), 0,02 - 0,08 (m, 6H).

Пример 28, MPL-399, MPL-399A и MPL-399B

Синтез 4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид; (R)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид и (S)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 130,41 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилолан-3-амина (23,77 мг, 143,45 мкмоль, 1,1 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор EDCI (50,00 мг, 260,82 мкмоль, 2 экв.) и HOBT (35,24 мг, 260,82 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (52,78 мг, 521,63 мкмоль, 72,60 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 2 часов. ЖХ-МС показала один основной пик с желаемой массой. Смесь разбавляли MeOH (2 мл) и фильтровали с удалением нерастворимого вещества. Фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колодка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN; градиент: 70%-100%В в течение 11 минут). Соединение 4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (24,3 мг, 69,92 мкмоль, выход 53,62%, чистота 98,213%) получали в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI) m/z 340,9 [M+H]⁺

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ = 11,86 (шир. s, 1H), 8,33 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,23 (d, $J=0,7$ Гц, 1H), 7,11 (s, 1H), 7,04 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 3,93 – 3,79 (m, 1H), 1,90 – 1,80 (m, 1H), 1,26 (dq, $J=7,2, 12,2$ Гц, 1H), 0,98 – 0,89 (m, 1H), 0,69 – 0,58 (m, 1H), 0,48 (dd, $J=11,4, 14,1$ Гц, 1H), 0,41 – 0,29 (m, 1H), 0,00 (s, 6H).

Таковую же реакцию проводили позже в масштабе 347,75 мкмоль. Рацемический MPL-399 дополнительно очищали с помощью СФХ (Berger MG II, колонка: Phenomenex-Cellulose-2 (250 мм*30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: А: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ в EtOH; В CO_2 , градиент 15%В, изократический, скорость потока: 60 мл/мин) с получением двух пиков (два энантиомера), (R)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид и (S)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид.

Пик 1 (MPL-399A): 30,2 мг, 88,48 мкмоль, 25,44% выход, 100% чистота.

ЖХ-МС (ESI) m/z 341,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,03 (шир. s, 1H), 8,50 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,44 - 7,38 (m, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,22 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,44 (dq, $J=7,1, 12,1$ Гц, 1H), 1,16 - 1,06 (m, 1H), 0,86 - 0,76 (m, 1H), 0,66 (dd, $J=11,3, 14,2$ Гц, 1H), 0,59 - 0,47 (m, 1H), 0,18 (s, 6H).

Пик 2 (MPL-399B): 31,8 мг, 91,31 мкмоль, выход 26,26%, чистота 98%.

ЖХМС (ESI) m/z 341,1 $[\text{M}+\text{H}]^+$; ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ = 12,03 (s, 1H), 8,50 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,41 (d, $J=0,8$ Гц, 1H), 7,29 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 7,22 (d, $J=1,7$ Гц, 1H), 4,10 - 3,97 (m, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 1,44 (dq, $J=7,2, 12,2$ Гц, 1H), 1,17 - 1,06 (m, 1H), 0,81 (dd, $J=6,5, 14,0$ Гц, 1H), 0,66 (dd, $J=11,3, 14,2$ Гц, 1H), 0,53 (ddd, $J=7,9, 12,7, 14,5$ Гц, 1H), 0,22 - 0,13 (m, 6H).

MPL-399A и MPL-399B также анализировали с помощью аналитической СФХ.

Условия:

Прибор: Waters UPCC с детектором PDA

Колонка: Cellulose-2 150 мм x 4,6 мм, размер частиц 5 мкм.

Подвижная фаза: А: CO_2 , В: 0,05% DEA в IPA

Градиент: от 5% до 40% В в течение 5 мин и выдерживают 40%В в течение 2,5 мин, затем 5%В в течение 2,5 мин.

Скорость потока: 2,5 мл/мин.

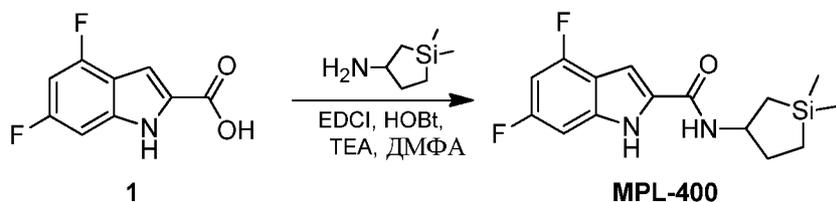
Температура колонки: 35°C

АВРР: 1500 фунт/кв. дюйм

MPL-399А: время удержания, 4,13 мин; 100% э.и.; MPL-399В: время удержания, 4,35 мин; 89,4% э.и.

Пример 29, MPL-400

Синтез N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоксамид



К раствору 4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоновой кислоты (30 мг, 152,18 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилолан-3-амин (27,74 мг, 167,40 мкмоль, 1,1 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор EDCI (58,34 мг, 304,36 мкмоль, 2 экв.) и HOBT (41,12 мг, 304,36 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением TEA (61,60 мг, 608,71 мкмоль, 84,73 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 20 °С в течение 2 часов. ЖХ-МС показала, что реагент 1 полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Смесь разбавляли MeOH (2 мл) и фильтровали с удалением нерастворимого вещества. Фильтрат очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: YMC-Actus Triart C18 150*30 мм*5 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN, градиент: 62%-92% В в течение 11 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоксамид (33,2 мг, 106,75 мкмоль, выход 70,15%, чистота 99,158%) получали в виде белого твердого вещества.

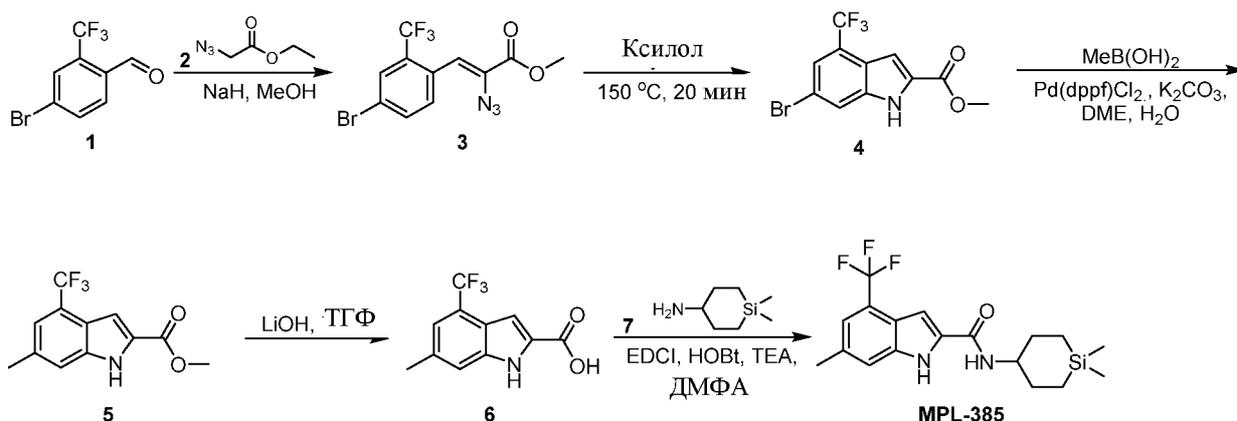
ЖХ-МС (ESI) m/z 309,0 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ = 11,76 (шир. s, 1H), 8,17 (шир. d, J=7,6 Гц, 1H), 7,08 (d, J=1,2 Гц, 1H), 6,84 (dd, J=1,3, 9,4 Гц, 1H), 6,69 (dt, J=2,1, 10,5 Гц, 1H), 3,85 (dq, J=6,6, 11,7

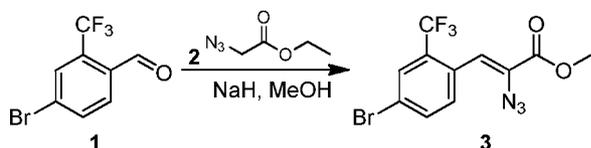
Гц, 1H), 1,92 - 1,81 (m, 1H), 1,26 (dq, $J=7,2, 12,1$ Гц, 1H), 0,98 - 0,87 (m, 1H), 0,68 - 0,58 (m, 1H), 0,47 (dd, $J=11,2, 14,2$ Гц, 1H), 0,41 - 0,30 (m, 1H), 0,00 (d, $J=1,0$ Гц, 6H).

Пример 30, MPL-385

Схема



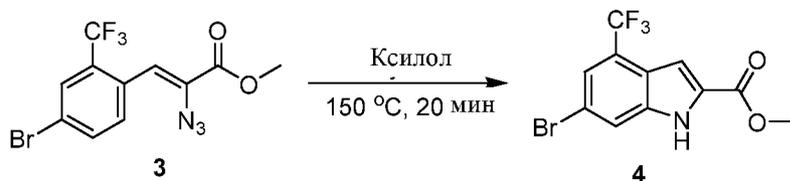
Стадия 1. Синтез метил-(Z)-2-азидо-3-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата



NaH (3,95 г, 98,81 ммоль, чистота 60%, 5 экв.) добавляли к раствору MeOH (30 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 0,5 часа. Затем добавляли раствор 4-бром-2-(трифторметил)бензальдегида (5 г, 19,76 ммоль, 1 экв.) и этил-2-азидоацетата (12,76 г, 98,81 ммоль, 13,87 мл, 5 экв.) в ТГФ (20 мл). Смесь перемешивали при температуре 0 °C в течение 1 часа. ТСХ показала одно основное новое пятно с меньшей полярностью. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором NH₄Cl (50) мл при 0°C и затем экстрагировали EtOAc (50 мл x 2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире). Получали

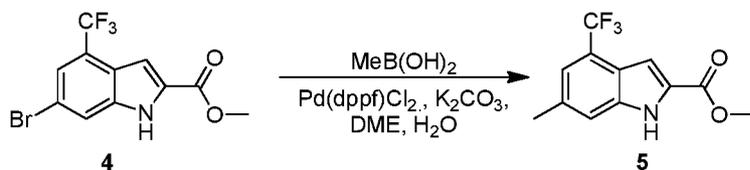
соединение метил-(Z)-2-азидо-3-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]проп-2-еноат (6,9 г, неочищенное) в виде желтого масла.

Стадия 2. Синтез метил-6-бром-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата



Смесь метил-(Z)-2-азидо-3-[4-бром-2-(трифторметил)фенил]проп-2-еноата (6,9 г, 19,71 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (20 мл) дегазировали и продували N₂ 3 раза, а затем перемешивали при 150 °С в течение 1 часа в атмосфере N₂. ТСХ показала одно основное новое пятно с более высокой полярностью. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-20% этилацетат в петролейном эфире). Получали соединение метил-6-бром-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат (230 мг, 678,41 мкмоль, выход 3,44%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

Стадия 3. Синтез метил-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата

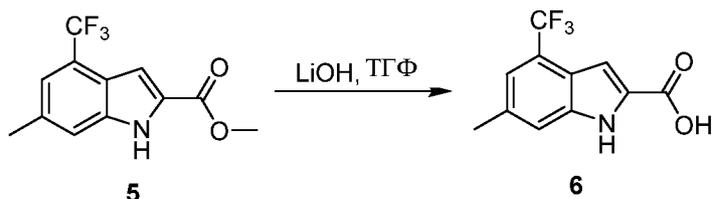


К раствору метил-6-бром-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (230 мг, 714,11 мкмоль, 1 экв.) и метилбороновой кислоты (128,24 мг, 2,14 ммоль, 3 экв.) в диоксане (10 мл) и H₂O (0,1 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (104,50 мг, 142,82 мкмоль, 0,2 экв.) и K₂CO₃ (296,09 мг, 2,14 ммоль, 3 экв.). Смесь перемешивали при температуре 110 °С в течение 12 часов в атмосфере N₂. ЖХ-МС показала, что желаемая масса была обнаружена. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-30% этилацетат в петролейном эфире). Соединение метил-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилат (120 мг, 443,22 мкмоль, выход 62,07%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z : 258,0 $[M+H]^+$

1H ЯМР (500 МГц, метанол- d_4) δ = 7,51 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 7,20 (d, $J=1,5$ Гц, 1H), 3,96 (s, 3H).

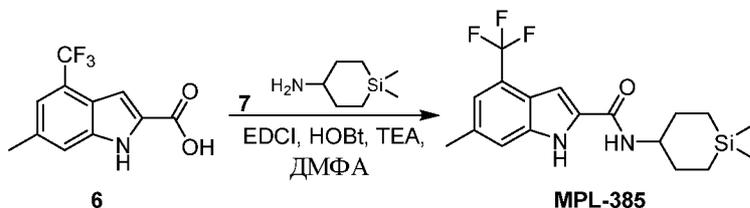
Стадия 4. Синтез 6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору метил-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксилата (120 мг, 466,55 мкмоль, 1 экв.) в ТГФ (3 мл) добавляли раствор LiOH·H₂O (156,62 мг, 3,73 ммоль, 8 экв.) в H₂O (3 мл). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 5 часов. ЖХ-МС показала, что желаемая масса была обнаружена. Реакционную смесь разбавляли 20 мл H₂O и доводили pH до 4 при помощи 3 М HCl в воде, а затем экстрагировали EtOAc мл (30 мл × 2). Объединенный органический слой сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Соединение 6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновую кислоту (90 мг, 296,08 мкмоль, выход 63,46%, чистота 80%) получали в виде желтого твердого вещества. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без очистки.

ЖХ-МС (ESI) m/z 244,1 $[M+H]^+$

Стадия 5. Синтез N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид



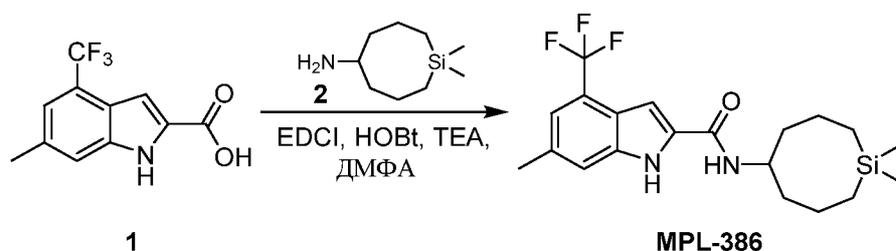
К раствору 6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (90 мг, 370,09 мкмоль, 1 экв.), 1,1-диметилсилилан-4-амин (66,53 мг, 370,09 мкмоль, 1 экв., соль HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли НОВт (150,02 мг, 1,11 ммоль, 3 экв.) и EDCI (212,84 мг, 1,11 ммоль, 3 экв.) и ТЕА (224,70 мг, 2,22 ммоль, 309,07 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 16 часов. ЖХ-МС показала, что желаемая масса была обнаружена. Смесь очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150x30 ммx4 мкм; подвижная фаза: А: 0,05%HCl в воде, В: CH₃CN; градиент: 69%-89%В в течение 9 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (23,1 мг, 61,30 мкмоль, выход 16,56%, чистота 97,78%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 369,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ = 7,43 (s, 1H), 7,19 (s, 2H), 3,74 (шир. t, J=11,5 Гц, 1H), 2,14 - 2,02 (m, 2H), 1,71 - 1,55 (m, 2H), 0,86 - 0,74 (m, 2H), 0,72 - 0,59 (m, 2H), 0,08 (s, 3H), 0,00 (s, 3H).

Пример 31, MPL-386

Синтез N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 205,61 мкмоль, 1,42 экв.), 1,1-диметилсилокан-5-амин (30 мг, 144,36 мкмоль, 1 экв., соль HCl) в ДМФА (2 мл) добавляли НОВт (58,52 мг, 433,08 мкмоль, 3 экв.) и EDCI (83,02 мг, 433,08 мкмоль, 3 экв.) и ТЕА (87,65 мг, 866,15 мкмоль, 120,56 мкл, 6 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 1 ч. ЖХ-МС показала, что желаемая масса была обнаружена. Реакционную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали EtOAc мл (30 мл × 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным NaHCO₃ (30 мл × 2) и 5%

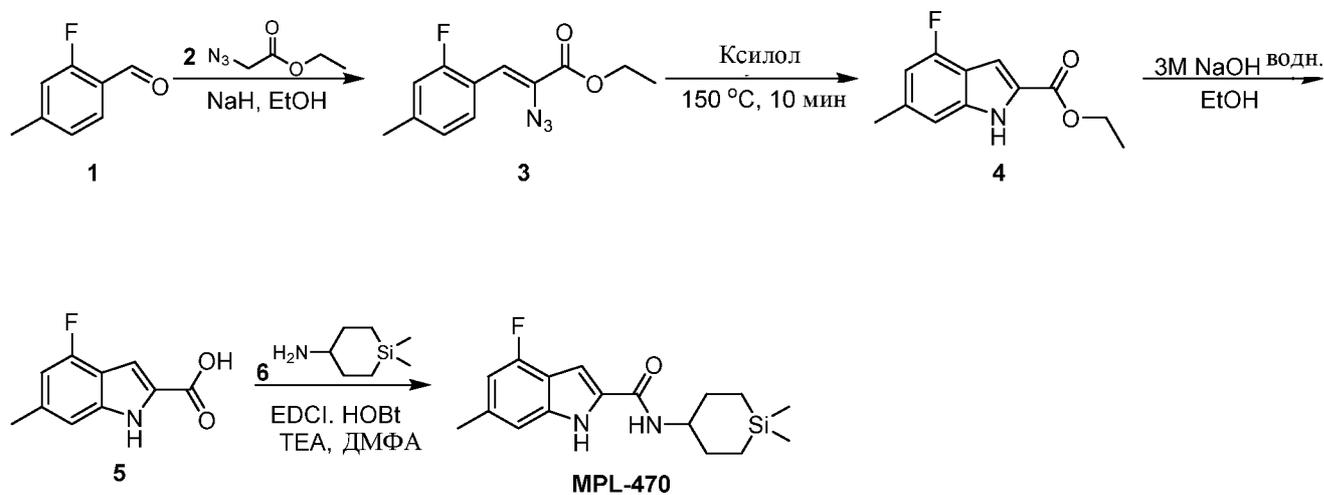
LiCl (30 мл × 2), сушили над Na₂SO₄, а затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью преп. ВЭЖХ (колонка: Phenomenex Synergi C18 150 x 30 мм x 4 мкм; подвижная фаза: А: 0,05% HCl в воде, В: CH₃CN, градиент: 78%-98% В в течение 9 минут). Продукт, выделенный при помощи преп. ВЭЖХ, дополнительно очищали с помощью СФХ (Sepiatec Prep SFC 100, колонка: DAICEL CHIRALPAK AD-H(250 мм *30 мм, 5 мкм); подвижная фаза: 0,1% NH₃H₂O в IPA, В: CO₂; 25% В изократический; скорость потока: 60 мл/мин). Соединение N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид (7,7 мг, 19,40 мкмоль, выход 15,39%, чистота 99,923%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 397,1 [M+H]⁺

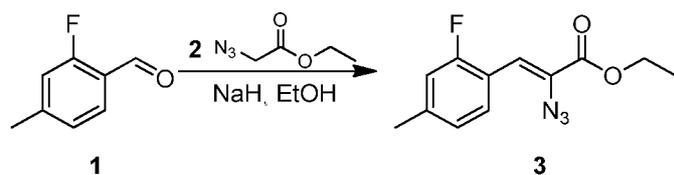
¹H ЯМР (400 МГц, метанол- d₄) δ = 7,49 (s, 1H), 7,24 (шир. s, 2H), 4,21 (шир. s, 1H), 2,49 (s, 3H), 1,90 - 1,66 (m, 8H), 0,82 (шир. s, 4H), 0,04 (d, J=6,3 Гц, 6H).

Пример 32, MPL-470

Схема

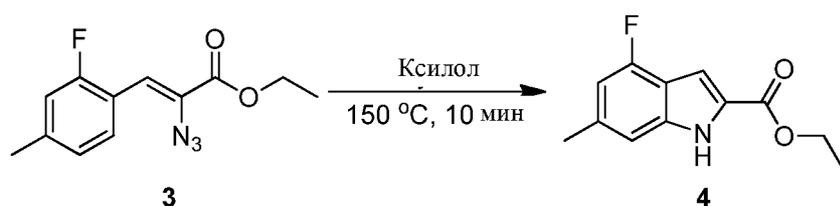


Стадия 1. Синтез этил (Z)-2-азидо-3-(2-фтор-4-метилфенил)проп-2-еноата



NaH (434,30 мг, 10,86 ммоль, 60% чистота, 5 экв.) порциями добавляли к EtOH (8 мл). Смесь перемешивали до образования прозрачного раствора, а затем охлаждали до $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$. Раствор 2-фтор-4-метилбенальдегида (300 мг, 2,17 ммоль, 1 экв.) и этил-2-азидоацетата (1,40 г, 10,86 ммоль, 1,52 мл, 5 экв.) в EtOH (2 мл) добавляли по каплям при температуре ниже $0\text{ }^{\circ}\text{C}$, смесь перемешивали при температуре $-10\text{ }^{\circ}\text{C} \sim 0\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 3 часов. ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 5:1) показала, что исходный материал полностью израсходован, образовалось одно новое пятно. Смесь выливали в насыщенный раствор NH_4Cl (30 мл) и затем экстрагировали EtOAc (25 мл). Органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили при помощи Na_2SO_4 , затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире). Получали соединение этил (Z)-2-азидо-3-(2-фтор-4-метил-фенил)проп-2-еноат (400 мг, 1,52 ммоль, выход 70,20%, чистота 95%) в виде желтого масла. Регистрировали ^1H ЯМР.

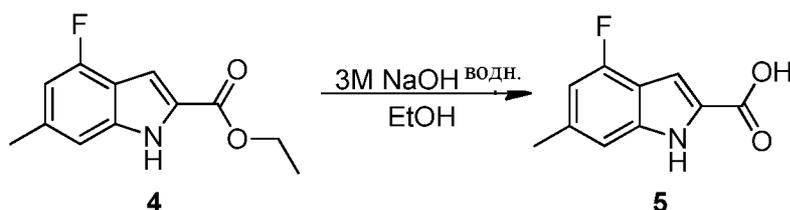
Стадия 2. Синтез этил 4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксилата



Раствор этил (Z)-2-азидо-3-(2-фтор-4-метил-фенил)проп-2-еноата (700 мг, 2,81 ммоль, 1 экв.) в ксилоле (14 мл) перемешивали при температуре $150\text{ }^{\circ}\text{C}$ в течение 10 минут. ТСХ (петролейный эфир: EtOAc = 10:1) показала, что реагент 3 был полностью израсходован, образовалось несколько новых пятен. Раствор охлаждали до температуры $25\text{ }^{\circ}\text{C}$, через 5 ч образовался осадок, который собирали фильтрацией. Осадок промывали петролейным

эфиром (5 мл), а затем очищали флэш-хроматографией на силикагеле (0-10% этилацетат в петролейном эфире). Получали соединение этил 4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксилат (152 мг, 652,72 мкмоль, выход 23,24%, чистота 95%) в виде желтого твердого вещества. Регистрировали ¹H ЯМР.

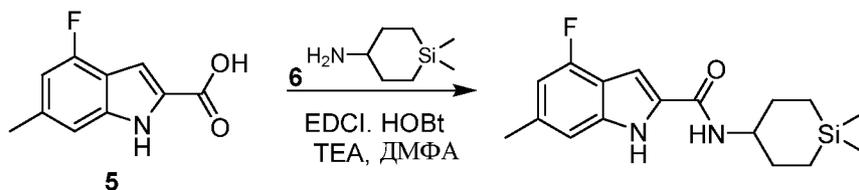
Стадия 3. Синтез 4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты



К раствору этил 4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксилата (150 мг, 678,04 мкмоль, 1 экв.) в EtOH (7,5 мл) добавляли NaOH (3 М в воде, 7,5 мл, 33,18 экв.). Смесь перемешивали при температуре 80 °С в течение 2 часов. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 10:1) показала, что реагент 4 полностью израсходован, и образовалось одно основное новое пятно с более высокой полярностью. EtOH удаляли при пониженном давлении. Полученную смесь подкисляли до pH примерно 5 с помощью HCl (6 N в воде). Суспензию собирали фильтрованием. Осадок промывали водой (5 мл) и сушили при помощи лиофилизатора. Соединение 4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоновую кислоту (90 мг, 442,61 мкмоль, выход 65,28%, чистота 95%) получали в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,99 - 11,89 (m, 1H), 7,07 - 7,01 (m, 2H), 6,70 (d, J = 11,3 Гц, 1H), 2,39 (s, 3H).

Стадия 4: Синтез N-(1,1-диметилпиридин-4-ил)-4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид



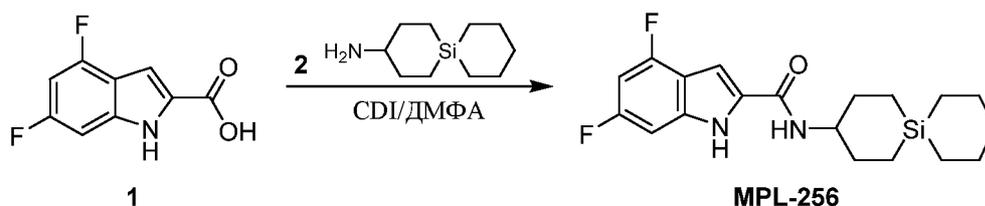
К раствору 4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоновой кислоты (45 мг, 232,95 мкмоль, 1 экв.) и 1,1-диметилсилилан-4-амин (50,25 мг, 279,54 мкмоль, 1,2 экв., соль HCl) в ДМФА (1 мл) добавляли раствор НОВт (62,95 мг, 465,90 мкмоль, 2 экв.) и EDCI (89,31 мг, 465,90 мкмоль, 2 экв.) в ДМФА (1 мл) с последующим добавлением ТЕА (94,29 мг, 931,80 мкмоль, 129,69 мкл, 4 экв.). Смесь перемешивали при температуре 25 °С в течение 2 ч. ЖХ-МС показала, что реагент 5 был полностью израсходован, и был обнаружен один основной пик с желаемой массой. Смесь фильтровали. Фильтрат очищали при помощи преп. ВЭЖХ (Phenomenex luna C18 100*40 мм*3 мкм; подвижная фаза: А: 0,225% муравьиная кислота в воде, В: CH₃CN; градиент: 65%-95%В в течение 15 минут). Соединение N-(1,1-диметилсилилан-4-ил)-4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид (55,6 мг, 174,59 мкмоль, выход 74,95%, чистота 100%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 319,3 [M+H]⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,69 (шир. s, 1H), 8,24 (d, J=8,1 Гц, 1H), 7,17 (d, J=1,5 Гц, 1H), 7,04 (s, 1H), 6,65 (d, J=11,4 Гц, 1H), 3,78 - 3,65 (m, 1H), 2,37 (s, 3H), 2,05 - 1,92 (m, 2H), 1,66 - 1,52 (m, 2H), 0,83 - 0,72 (m, 2H), 0,61 (dt, J=4,8, 14,1 Гц, 2H), 0,12 - 0,00 (m, 6H).

Пример 33, MPL-256

Синтез 4,6-дифтор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 253,63 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли CDI (49,35 мг, 304,36 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли 6-силаспиро[5.5]ундекан-3-амин (55,81 мг, 304,36 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 11,5 ч. ТСХ (петролейный эфир : этилацетат = 5 : 1) показала, что исходного материала немного. Реакционную смесь добавляли по каплям к H₂O (20 мл). Осадок собирали фильтрованием и очищали колоночной хроматографией (SiO₂, петролейный эфир : этилацетат = 5:1). Соединение 4,6-дифтор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-

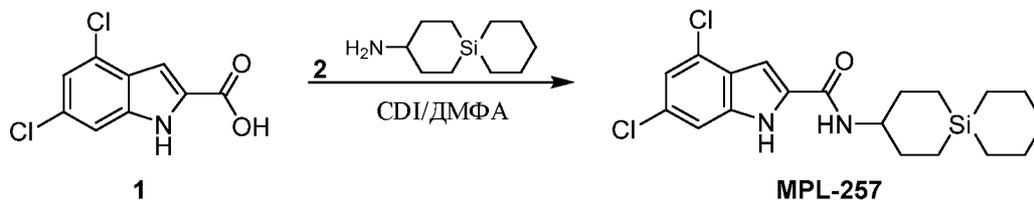
карбоксамид (47 мг, 128,08 мкмоль, выход 50,50%, чистота 98,781%) получали в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 363,1 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ = 11,94 (шир. s, 1H), 8,30 (шир. d, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,25 (s, 1H), 7,01 (шир. d, $J=9,0$ Гц, 1H), 6,87 (шир. t, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,76 - 3,67(m, 1H), 2,00 (шир. d, $J=8,9$ Гц, 2H), 1,70 - 1,51 (m, 6H), 1,38 (шир. s, 2H), 0,90 (шир. d, $J=14,6$ Гц, 2H), 0,72 - 0,67 (m, 2H), 0,63 - 0,54 (m, 4H).

Пример 34, MPL-257

Синтез 4,6-дихлор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид



К раствору 4,6-дихлор-1H-индол-2-карбоновой кислоты (50 мг, 217,35 мкмоль, 1 экв.) в ДМФА (1,5 мл) добавляли CDI (42,29 мг, 260,82 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 0,5 часа. Затем добавляли 6-силаспиро[5.5]ундекан-3-амин (47,82 мг, 260,82 мкмоль, 1,2 экв.). Смесь перемешивали при температуре 30 °С в течение 11,5 ч. ТСХ (петролейный эфир : EtOAc = 1 : 1, R_f = 0,5) показала, что имеется небольшое количество исходного материала и одно основное новое пятно с более высокой полярностью. Реакционную смесь добавляли по каплям к H₂O (20 мл). Осадок собирали с помощью фильтрации, а затем очищали с помощью колоночной хроматографии (SiO₂, петролейный эфир: этилацетат = от 1:0 до 1:1). Соединение 4,6-дихлор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид (10 мг, 24,91 мкмоль, выход 11,46%, чистота 98,49%) получали в виде желтого твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI) m/z 395,0 [M+H]⁺

¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ = 10,18 (шир. s, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,86 (шир. s, 1H), 6,13 (шир. d, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,95 (шир. d, $J=9,6$ Гц, 1H), 2,21 (шир. s, 2H), 1,68 (шир.

d, $J=6,4$ Гц, 6H), 1,42 (шир. s, 2H), 0,93 (шир. d, $J=14,6$ Гц, 2H), 0,77 - 0,69 (m, 4H), 0,64 (шир. s, 2H).

Пример 35

NITD-304 и NITD-349 продемонстрировали сильную активность в отношении как чувствительных к лекарственным препаратам, так и мультирезистентных клинических изолятов МТБ и были определены как ведущие кандидаты (Rao et al. (2013)). Тем не менее, заявители наблюдали резко скорректированное удлинение интервала QT (QTc) у собак как для NITD-304, так и для NITD-349, даже несмотря на то, что каждое из значений hERG IC₅₀ для них превышало 50 мкМ (Таблица 1 и Фиг. 1). Удлинение интервала QTc связано с сердечно-сосудистыми нарушениями (Beinart 2014). Было обнаружено, что как NITD-304, так и NITD-349 ингибируют канал hKCNQ1 (Таблица 2). Заявители обнаружили, что соединения с атомом кремния в аминогруппе, такие как MPL-203 и MPL-204, приведенные в Таблице 3, не ингибируют канал hKCNQ1.

Таблица 1:

Соединение	50 мг/кг, перорально		150 мг/кг, перорально	
	Макс. QTcV (мс)	QTcV при 1 ч (C1ч, мг/мл)	Макс. QTcV (мс)	QTcV при 1 ч (C1ч, мг/мл)
NITD-349	170	11* (0,79)	170	13,6 (0,94)
NITD-304	49	-0,6 (0,25)	120	0,3 (0,55)
JS-2-02	6,8	1,2 (0,57)	37	2,8 ((1,1)

*Удлинение интервала QT может быть вызвано эффектами множественных каналов

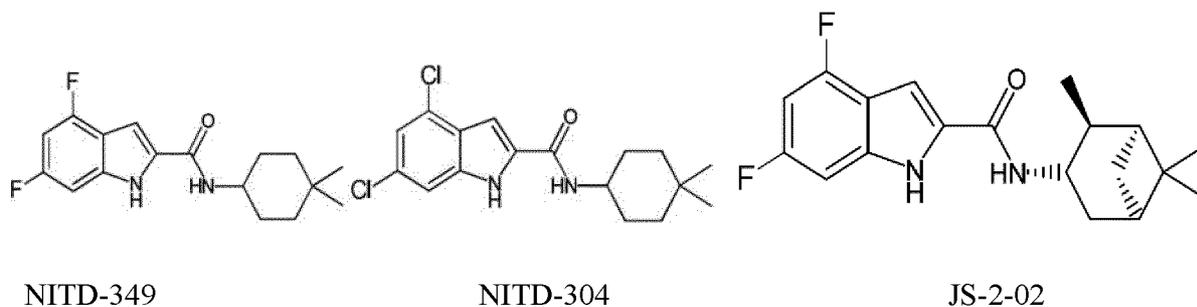
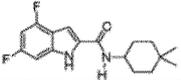
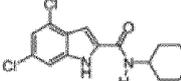
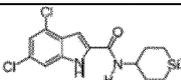
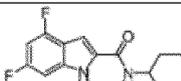


Таблица 2: Оценка пяти ионных каналов in vitro

Соединения	IC50, мкМ				
	hKCNQ1/МинК	hERG	Пиковый hNav1.5	Поздний hNav1.05	hCav1.2
Контроль	5,18	3,2	0,20	2,1	0,0042
NITD-349	0,058	>10	>10	>10	9,53
NITD-304	0,71	>10	>10	6,4	2,01
JS-2-02	6,2	>10	5,17	>10	>10

NITD-349 и NITD-304 продемонстрировали мощное ингибирование hKCNQ1.

Таблица 3: Влияние циклоалкильной замены

		MIC (мг/мл)	IC50, мкМ				
			hKCNQ1/МинК	hERG	Пиковый hNav1.5	Поздний hNav1.05	hCav1.2
NITD-349		0,005-0,04	0,058	>10	>10	>10	9,5
NITD-304		0,005-0,04	0,71	>10	>10	6,4	2,01
MPL-203		0,003	2,71	>10,00	>10,00	>10,00	>10,00
MPL-204		0,003	7,56	>10,00	>10,00	>10,00	>10,00

Диметилсилациклогексил оказывал значительное влияние на сердечные каналы.

Пример 36

Определение MIC (минимальной ингибирующей концентрации) противотуберкулезных лекарственных средств Противотуберкулезную активность каждого соединения в отношении M.tb H37Rv измеряли с помощью анализа репортера зеленого флуоресцентного белка (Collins 1998). Вкратце, сначала соединение растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО) и делали двукратные разведения в ДМСО. Такое же количество каждого разведения раствора соединения добавляли к жидкой среде 7H9 в микропланшетах. Исходный инокулят 2×10^5 КОЕ/мл Mtb H37Rv-GFP, который был выращен в среде Middlebrook 7H9, подвергали воздействию соединения в течение 10 дней. Флуоресценцию измеряли на флуорометре для микропланшетов Fluostar Optima (BMG Labtech, Германия), и МПК определяли как самую низкую концентрацию соединений, при которой

происходило ингибирование флуоресценции на 90% по сравнению с флуоресценцией в лунках, в которой находились только бактерии. КОЕ = колониеобразующие единицы. В графе 3 Таблицы 4 показана активность типичных соединений согласно настоящему изобретению в отношении *Mycobacterium abscessus*. Процедуры, описанные в Collins 1997, использовались для получения данных, показанных в столбце 1. Процедуры, описанные в СНО 2007, использовались для получения данных, показанных в столбце 3.

Процедуры, описанные в Falzari 2005, были использованы для получения данных, показанных в столбце 2 таблицы 4.

В графе 5 таблицы 4 показана активность типичных соединений согласно настоящему изобретению в отношении *Mycobacterium abscessus*. Процедура, описанная в Franz 2017, была использована для получения данных, показанных в столбце 5 таблицы 4.

Таблица 4

	1	2	3	4	5
Соединение	M. tb H37Rv: MIC-MAVA (мкг/мл)	VERO Cell: Цитотоксичность - IC ₅₀ (мкг/мл)	M. tb H37Rv: MIC-LORA (мкг/мл)	M. tb H37Rv: MIC-LORA: Комментарий	M. ab_ATCC: MIC МНП: MIC (мкг/мл)
MPL-262	0,009		16		0,5
MPL-265	0,014	>20	>20	84% ингибирование при 20 мкг/мл	>64
MPL-264	0,011	>20	>20	85% ингибирование при 20 мкг/мл	64
MPL-286	0,0044	>20	7.9		>64
MPL-257	0,0045		>20	68% ингибирование при 20 мкг/мл	>64
MPL-252	0,014	>20			64
MPL-256	0,0041	>20	3,4		>64
MPL-251	0,0043	>20	7		>64
MPL-204	0,0035	>32	>32		>64
MPL-203	0,0033	>32	>32		>64

	1	2	3	4	5
Соединение	M. tb H37Rv: MIC-MAVA (мкг/мл)	VERO Cell: Цитотоксичность - IC ₅₀ (мкг/мл)	M. tb H37Rv: MIC-LORA (мкг/мл)	M. tb H37Rv: MIC-LORA: Комментарий	M. ab_ATCC: MIC МНП: MIC (мкг/мл)
MPL-196	0,0048	>32	>32		>64
MPL-296	0,0151	13,8	2,3		0,062
MPL-296A	0,0007-	>64	ND		<0,063
MPL-296B	0,052-	>64	ND		0,5
MPL-303	<0,004	>20	4,23		4
MPL-317	0,031	>20	>20		0,062
MPL-324	0,0154	>20	>20		>64
MPL-325	0,0305	16,4	>20		>64
MPL-326	0,0305	15,4	>20		>64
MPL-327	0,00752	>20	>20		>64
MPL-334	<0,004	>20	>20		>64
MPL-335	<0,004	>20	>20		>64
MPL-336	0,0306	>20	>20		>64
MPL-337	0,007	>20	>20		>64
MPL-338	<0,004	>20	>20		>64
MPL-339	<0,004	>20	>20		>64
MPL-340	<0,004	>20	>20		>64
MPL-344	0,008	>20	>20		>64
MPL-360	87% ингибирование при 1 мкг/мл	15,4	>20		
MPL-383	0,0148	>20	>20		>64
MPL-384	0,0308	>20	9,36		>64
MPL-399	<0,004	>20	7,81		0,062
MPL-399A	0,030	>64	ND		0,125
MPL-399B	0,003	52	ND		0,125
MPL-400	0,0113	>20	>20		>64
MPL-385	<0,004	>20	12,7		64
MPL-386	<0,004	>20	>20		>64
MPL-470	0,007	>20	>20		>64

Условные обозначения: MIC: минимальная ингибирующая концентрация; MAVA: анализ Alamar Blue в микропланшетах; LORA: анализ восстановления с низким содержанием кислорода; Mab: *Mycobacterium abscessus*; ATCC: Американская коллекция типовых культур. ND: данные отсутствуют.

Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению проявляют сильную антимикобактериальную активность (в отношении *Mycobacterium tuberculosis* и не туберкулезных *Mycobacterium*) и обладают менее неблагоприятными сердечно-сосудистыми побочными эффектами по сравнению с известными соединениями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Beinart, Roy, et al. “The QT Interval Is Associated with Incident Cardiovascular Events in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.” *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 64, no. 20, Nov. 2014, pp. 2111–19. *PubMed Central*, doi:10.1016/j.jacc.2014.08.039.

Cho, Sang Hyun, et al. “Low-Oxygen-Recovery Assay for High-Throughput Screening of Compounds against Nonreplicating *Mycobacterium Tuberculosis*.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 51, no. 4, Apr. 2007, pp. 1380–85. *PubMed Central*, doi:10.1128/AAC.00055-06.

Collins, L. Torrero M. and Franzblau, S. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1998, 42, 344-347.

Collins, L., and S. G. Franzblau. “Microplate Alamar Blue Assay versus BACTEC 460 System for High-Throughput Screening of Compounds against *Mycobacterium Tuberculosis* and *Mycobacterium Avium*.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 41, no. 5, May 1997, pp. 1004–09.

Falzari, Kanakeshwari, et al. “In Vitro and in Vivo Activities of Macrolide Derivatives against *Mycobacterium Tuberculosis*.” *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, vol. 49, no. 4, Apr. 2005, pp. 1447–54. *PubMed*, doi:10.1128/AAC.49.4.1447-1454.2005.

Franz, Nicholas D., et al. “Design, Synthesis and Evaluation of Indole-2-Carboxamides with Pan Anti-*Mycobacterial* Activity.” *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 25, no. 14, 15 2017, pp. 3746–55. *PubMed*, doi:10.1016/j.bmc.2017.05.015.

Kondreddi, Ravinder Reddy, et al. “Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Indole-2-Carboxamides: A Promising Class of Antituberculosis Agents.” *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 56, no. 21, Nov. 2013, pp. 8849–59. *PubMed*, doi:10.1021/jm4012774.

Rao Srinivasa P. S., et al. "Indolcarboxamide Is a Preclinical Candidate for Treating Multidrug-Resistant Tuberculosis." *Science Translational Medicine*, vol. 5, no. 214, Dec. 2013, p. 214ra168. PubMed, doi:10.1126/scitranslmed.3007355.

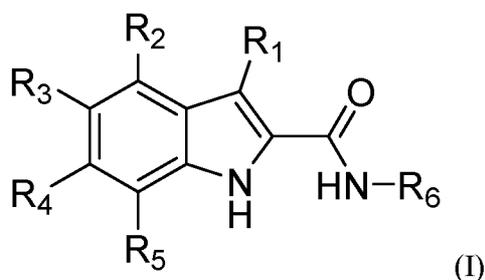
Stec, Jozef, et al. "Indole-2-Carboxamide-Based MmpL3 Inhibitors Show Exceptional Antitubercular Activity in an Animal Model of Tuberculosis Infection." *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 59, no. 13, July 2016, pp. 6232–47. ACS Publications, doi:10.1021/acs.jmedchem.6b00415.

* * *

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено определенными вариантами реализации изобретения, описанными выше, поскольку определенные варианты реализации можно изменять, и такие варианты реализации все еще попадают в объем прилагаемой формулы изобретения.

Настоящее изобретение будет дополнительно описано, без ограничения, в следующих пронумерованных параграфах:

1. Соединение формулы (I):



где:

R₁ представляет собой водород, низший алкил или галоген; и

R₂ представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, низший алкокси, -OCH₂CH₂OCH₃ или карбоксамид; и

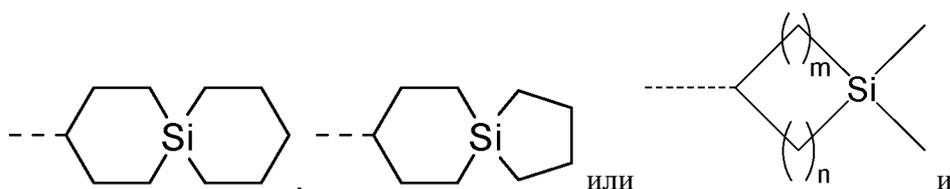
R₃ представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, низший алкокси, -OCH₂CH₂OCH₃ или карбоксамид; и

R₄ представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, алкокси, -OCH₂CH₂OCH₃, -(O(CH₂)_{mm})_{nn}-морфолинил, пиперидинил, карбоксамид, ((C₁-C₄)алкил)NH- или (фенил)NH-, где mm равен 1 или 2, а nn равен 0 или 1; или

R₃ и R₄ совместно с ароматическими атомами углерода, к которым они присоединены, образуют конденсированный 1,3-диоксоло; и

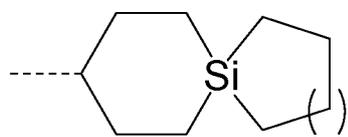
R₅ представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, алкокси или карбоксамид; и

R₆ представляет собой



m равно 1, 2 или 3,

n равно 1, 2, 3 или 4; или



R₆ представляет собой и m равно 1 или 2;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение в соответствии с параграфом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R₁ представляет собой водород или метил, или его фармацевтически приемлемая соль.

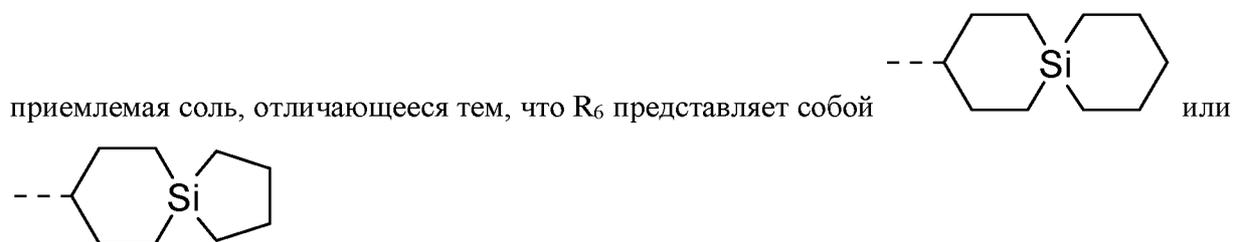
3. Соединение в соответствии с параграфом 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород.
4. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.
5. Соединение в соответствии с параграфом 4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_2 представляет собой метил, галоген, циано или метокси.
6. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.
7. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-5 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, метил или метокси.
8. Соединение в соответствии с параграфом 7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород.
9. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.
10. Соединение в соответствии с параграфом 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой метил или галоген.
11. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил, метокси, $-(O(CH_2)_{mm})_{nn}$ -морфолинил, пиперидинил, $((C_1-C_4)$ алкил)NH- или (фенил)NH-, где mm равно 1 или 2, а nn равно 0 или 1.
12. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-8 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой водород, низший алкил,

галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, алкокси или карбоксамид.

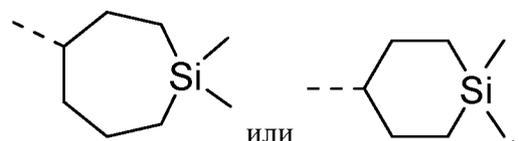
13. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-12 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R₅ представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.

14. Соединение в соответствии с параграфом 13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R₅ представляет собой водород.

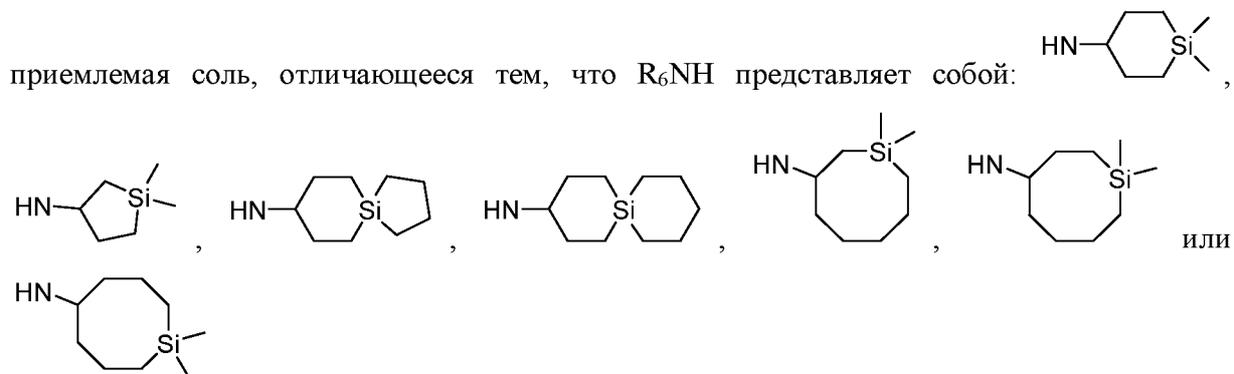
15. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-14 или его фармацевтически



16. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-14 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R₆ представляет собой



17. Соединение в соответствии с любым из параграфов 1-14 или его фармацевтически



18. Соединение в соответствии с параграфом 1, которое представляет собой:

N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-метокси-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
этил N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-дифтор-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-[(3R)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-[(3S)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-диметил-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-3-метил-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-3-метил-1Н-индол-2-карбоксамид;
метил N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1Н-индол-2-карбоксамид;
6-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1Н-индол-2-карбоксамид;
4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-(трифторметил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
6-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1Н-индол-2-карбоксамид;
4-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1Н-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1-метил-3-триметилсилил-пропил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-изопропокси-1Н-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1Н-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид;
(R)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1Н-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид; или
4,6-дихлор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид,
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение в соответствии с параграфом 1, которое представляет собой:

N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-[(3R)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-[(3S)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-3-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
6-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
6-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
(R)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
(S)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид; или
4,6-дихлор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение в соответствии с любым из параграфов 1-19 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

21. Фармацевтическая композиция в соответствии с параграфом 20, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов.

22. Фармацевтическая композиция в соответствии с параграфом 21, отличающаяся тем, что указанный дополнительный противомикробный агент представляет собой рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, клоfazимин, циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сугезолид, бедаквилин, деламанид, претоманид, моксифлоксацин или левофлоксацин или их комбинации.

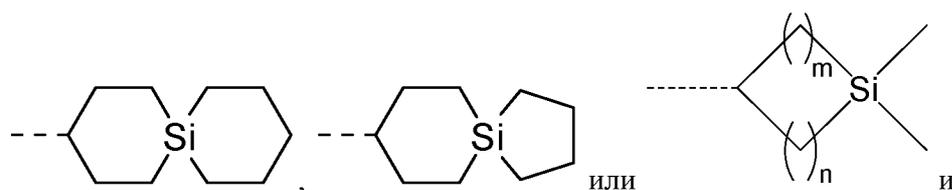
23. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из параграфов 1-19 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

24. Способ в соответствии с параграфом 23, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

25. Способ в соответствии с параграфом 23, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

26. Способ в соответствии с параграфами 23-25, отличающийся тем, что указанный пациент страдает туберкулезом (ТБ), туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), туберкулезом с пред-широкой лекарственной устойчивостью (пред-ШЛУ-ТБ) или туберкулезом с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).

Следует понимать, что настоящее изобретение не ограничено определенными вариантами реализации изобретения, описанными выше, поскольку определенные варианты реализации можно изменять, и такие варианты реализации все еще попадают в объем прилагаемой формулы изобретения.



m равно 1, 2 или 3, и n равно 1, 2, 3 или 4;

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород или метил, или его фармацевтически приемлемая соль.
3. Соединение по п. 2 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_1 представляет собой водород.
4. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_2 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.
5. Соединение по п. 4 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_2 представляет собой метил, галоген, циано или метокси.
6. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.
7. Соединение по п. 6 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород, метил или метокси.
8. Соединение по п. 7 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_3 представляет собой водород.
9. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.
10. Соединение по п. 9 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой метил или галоген.

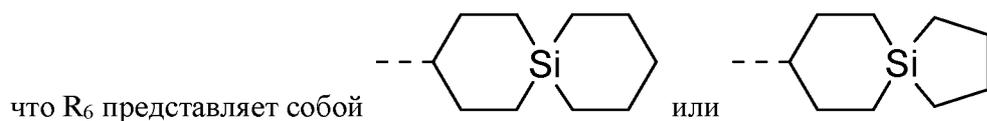
11. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил, метокси, $-(O(CH_2)_{mm})_{nn}$ -морфолинил, пиперидинил, $((C_1-C_4)$ алкил)NH- или (фенил)NH-, где mm равно 1 или 2 и nn равно 0 или 1.

12. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_4 представляет собой водород, низший алкил, галоген, циано, трифторметил, галоген-низший алкил, дигалоген-низший алкил, алкокси или карбоксаид.

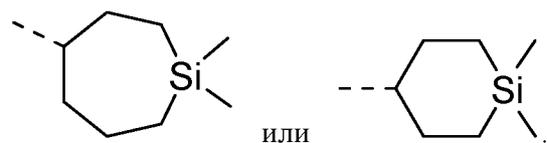
13. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_5 представляет собой водород, метил, галоген, циано, трифторметил или метокси.

14. Соединение по п. 13 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_5 представляет собой водород.

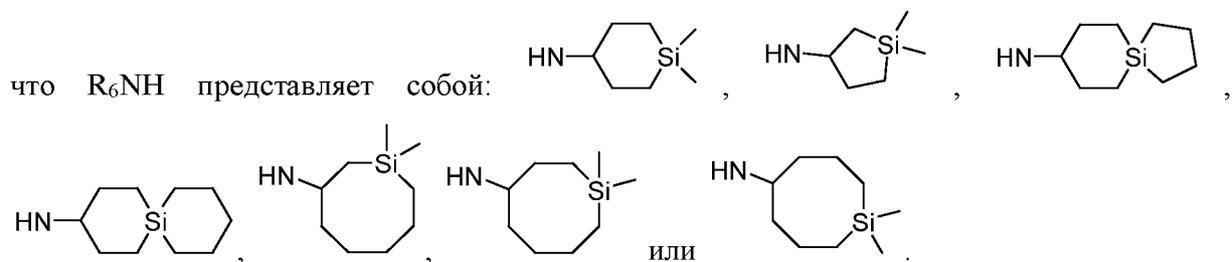
15. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем,



16. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем, что R_6 представляет собой



17. Соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемая соль, отличающееся тем,



18. Соединение по п. 1, которое представляет собой:

N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
этил N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-[(3R)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-[(3S)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-3-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-3-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
метил N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
6-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
6-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1-метил-3-триметилсилил-пропил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-изопропокси-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
(R)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;

(S)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид; или
4,6-дихлор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид,
или его фармацевтически приемлемая соль.

19. Соединение по п. 1, которое представляет собой:

N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-метокси-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(5-силаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-диметил-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-[(3R)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-[(3S)-1,1-диметилсилолан-3-ил]-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-диметил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилепан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилокан-5-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-3-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4,6-бис(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
6-бром-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
6-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4-циано-N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;

N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-фтор-4-(2-метоксиэтокси)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-6-метил-4-(трифторметил)-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
(R)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
(S)-4,6-дихлор-N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилолан-3-ил)-4,6-дифтор-1H-индол-2-карбоксамид;
N-(1,1-диметилсилинан-4-ил)-4-фтор-6-метил-1H-индол-2-карбоксамид;
4,6-дифтор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид; или
4,6-дихлор-N-(6-силаспиро[5.5]ундекан-3-ил)-1H-индол-2-карбоксамид,
или его фармацевтически приемлемая соль.

20. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по п. 1 или его фармацевтически приемлемую соль и один или более фармацевтически приемлемых носителей и/или добавок.

21. Фармацевтическая композиция по п. 20, дополнительно содержащая один или более дополнительных противомикробных агентов.

22. Фармацевтическая композиция по п. 21, отличающаяся тем, что указанный дополнительный противомикробный агент представляет собой рифампицин, рифабутин, рифапентен, изониазид, этамбутол, канамицин, амикацин, капреомицин, клофазимин, циклосерин, пара-аминосалициловую кислоту, линезолид, сутезолид, бедаквилин, деламанид, претоманид, моксифлоксацин или левофлоксацин или их комбинации.

23. Способ лечения микобактериальной инфекции, включающий стадию введения терапевтически эффективного количества соединения по п. 1 или его фармацевтически приемлемой соли нуждающемуся в этом пациенту.

24. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium kansasii*, *Mycobacterium abscessus* или *Mycobacterium chelonae*.

25. Способ по п. 23, отличающийся тем, что указанная микобактериальная инфекция вызвана *Mycobacterium tuberculosis*.

26. Способ по п. 23, отличающийся тем, что пациент страдает от туберкулеза (ТБ), туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ), туберкулеза с пред-широкой лекарственной устойчивостью (пред-ШЛУ-ТБ) или туберкулеза с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ).

Фиг. 1

