

ДИЗАЙН, СИНТЕЗ И АНТИАРИТМИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ НОВЫХ АМИДНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ИНДОЛ-3-КАРБОНОВОЙ КИСЛОТЫ¹

© 2023 г. Я. Б. Платонова^{а, *}, З. А. Тарасов^а, А. Н. Волов^а, Н. А. Волов^б, С. В. Савилов^{а, с}

^а ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»,
химический факультет, Россия, 119991 Москва, Ленинские горы 1, стр. 3

^б ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»,
Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова 1

^с ФГБУН «Институт общей и неорганической химии им. Н.С. Курнакова» РАН,
Россия, 119071 Москва, Ленинский просп., 31

*e-mail: knoposk@gmail.com

Поступила в редакцию 01.10.2023 г.

После доработки 13.10.2023 г.

Принята к публикации 15.10.2023 г.

Калиевый канал hERG вызывает в последнее время повышенный научный интерес из-за его связи с аритмией и внезапной смертью от сердечно-сосудистых заболеваний. Канал Kv1.5, кодируемый геном KCNA5, является многообещающей биомишенью для лечения фибрилляции предсердий, одной из распространенных аритмий. В данной работе описан синтез новых амидных производных индол-3-карбонической кислоты через ее реакцию с 4-[2-(диэтиламино)этокси]анилином в условиях методики пептидного синтеза в N,N-диметилформамиде с хорошими выходами. Строение выделенных соединений изучено с помощью ¹H ЯМР-спектроскопии, масс-спектрометрии, термogravиметрического анализа и все полученные соединения были исследованы на антиаритмическую активность.

Ключевые слова: индол, индол-3-карбоническая кислота, реакция Ларока, антиаритмические препараты

DOI: 10.31857/S0514749223120054, **EDN:** OEKSCFA

ВВЕДЕНИЕ

Фибрилляция предсердий (ФП) является одной из наиболее частых клинических аритмий с высокой распространенностью в настоящее время [1], которая имеет тесную связь с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как инсульт, сердечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца [2, 3]. У пациентов с ФП может развиваться устойчивая, быстрая и нерегулярная импульсивность [4], что приводит к снижению качества жизни. Важным механизмом развития ФП является электрическое ремоделирование пред-

сердий, которое характеризуется значительным укорочением предсердного эффективного рефрактерного периода (ЭРП) и продолжительности потенциала действия (ПДД), сопровождающимся удлинением желудочковой проводимости [5, 6].

Этот патологический феномен запускается ослаблением ультра-быстрого калиевого тока замедленного выпрямления (IKur) через сверхбыстрый калиевый канал замедленного выпрямления, кодируемый геном KCNA5 (Kv1.5) [7–9], который экспрессируется только в предсердиях [10, 11]. Канал Kv1.5 содержит восемь субъединиц, в том числе

¹ Статья публикуется по материалам Всероссийской конференции с международным участием «Идеи и наследие А.Е. Фаворского в органической химии», г. Санкт-Петербург, 3–6 июля, 2023 г. К 300-летию со дня основания Санкт-Петербургского государственного университета.

четыре идентичные порообразующие α -субъединицы, кодируемые геном KCNA5, и четыре дополнительные β -субъединицы (Kv β 1.2, Kv β 1.3 и Kv β 2.1), которые связываются с N-концом α -субъединицы с образованием комплексов $\alpha\beta_4$. Каждая α -субъединица содержит шесть трансмембранных сегментов (S1–S6) с цитоплазматическими N- и C-концевыми доменами [12]. Поле β -субъединицы значительно усилилось, когда rKv β 1.1 и rKv β 2.1 из библиотек кДНК мозга крысы были выделены с помощью бычьей аминокислотной последовательности [13, 14]. В канале Kv1.5 α -субъединицы Kv1.5 совместно собираются с субъединицами Kv β 1.2 с образованием IKu β в предсердии человека [15].

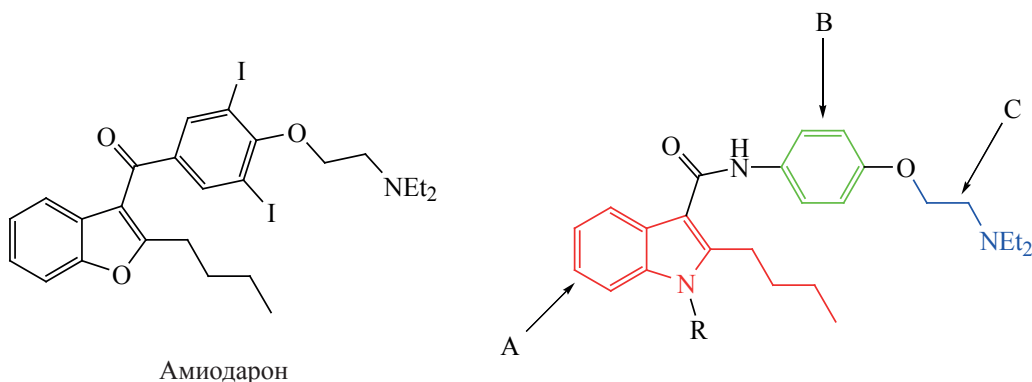
На данный момент обнаружено две категории ингибиторов Kv1.5: селективные ингибиторы, в том числе AVE-0118, MK-0448, S-0100176 и др., и неселективные ингибиторы, такие как Амиодарон, Вернакалант. Амиодарон {2-бутил-3-бензофуранил-4-[2-(диэтиламино)этокси]-3,5-диодфенилкетон гидрохлорид} представляет собой производное бензфурана (см. рисунок) с преимущественно антиаритмической активностью III класса и часто применяется на сегодняшний день в клинической практике. Однако амиодарон имеет ряд побочных эффектов, наиболее важными из которых являются токсичность для щитовидной железы, легких и печени. Легочная токсичность обратима, если ее вовремя распознать, но в 10% случаев всё же приводит к летальному исходу.

Учитывая преимущества амиодарона, за последнее десятилетие было предпринято много усилий по улучшению фармакокинетических свойств амиодарона, в основном за счет химических изме-

нений исходной молекулы, таких как синтез производных моноиода [17], введение карбоксиметокси боковой цепи вместо третичного амина или заменить исходную н-бутильную группу на изобутиловый эфир [18]. Таким образом, разработка новых антиаритмических препаратов с высокой эффективностью амиодарона при лечении различных видов аритмий, но без серьезных побочных эффектов, является сегодня чрезвычайно актуальной задачей для экспериментальной фармакологической и медицинской химии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании для синтеза новых антиаритмических средств нами был выбран индольный гетероцикл в качестве базиса целевых соединений, поскольку на его основе в настоящее время создано большое количество препаратов различных фармакологических групп. В частности, пиндолол и бисопролол на основе индола используются в качестве антигипертензивных средств [19]. Кроме того, оба соединения демонстрируют умеренный антиаритмический эффект благодаря способности блокировать β -адренорецепторы [20]. Таким образом, новые производные индола, вероятно, могут быть использованы для разработки более мощных и эффективных антиаритмических лекарственных препаратов, что является крайне актуальной задачей. На основании SAR-исследований структуры антиаритмического препарата амиодарона в качестве объектов исследования были выбраны производные 2-бутилиндол-3-карбоновой кислоты, структуры которых представлены на рисунке. При этом следует отметить, что при молекулярном дизайне новых антиаритмических препаратов – блокаторов калиевых



Химическая структура амиодарона и целевых соединений – производных 2-бутилиндол-3-карбоновой кислоты

каналов в их структуре были сохранены все основные структурные мотивы амиодарона, ответственные за его активность, а именно бутильная группа в положении C² гетероцикла (область А), бензольный линкер (область Б) и диэтиламино-β-этоксифрагмент с третичным азотом (область С).

Целевые производные *N*-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида} были синтезированы по схеме 1 с целью дальнейшего изучения их антиаритмической активности.

Как показано на схеме 1, мы синтезировали новые амидные производные индол-3-карбоновой кислоты – *N*-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида} через четырехстадийный подход с использованием реакции Ларока для построения индольного гетероцикла в качестве ключевой стадии процесса. Мы выбрали эту реакцию для синтеза 2,3-дизамещенных производных индола, поскольку она позволяет напрямую получать нужные соединения в одну стадию в мягких условиях без образования большого количества побочных продуктов. Реакция

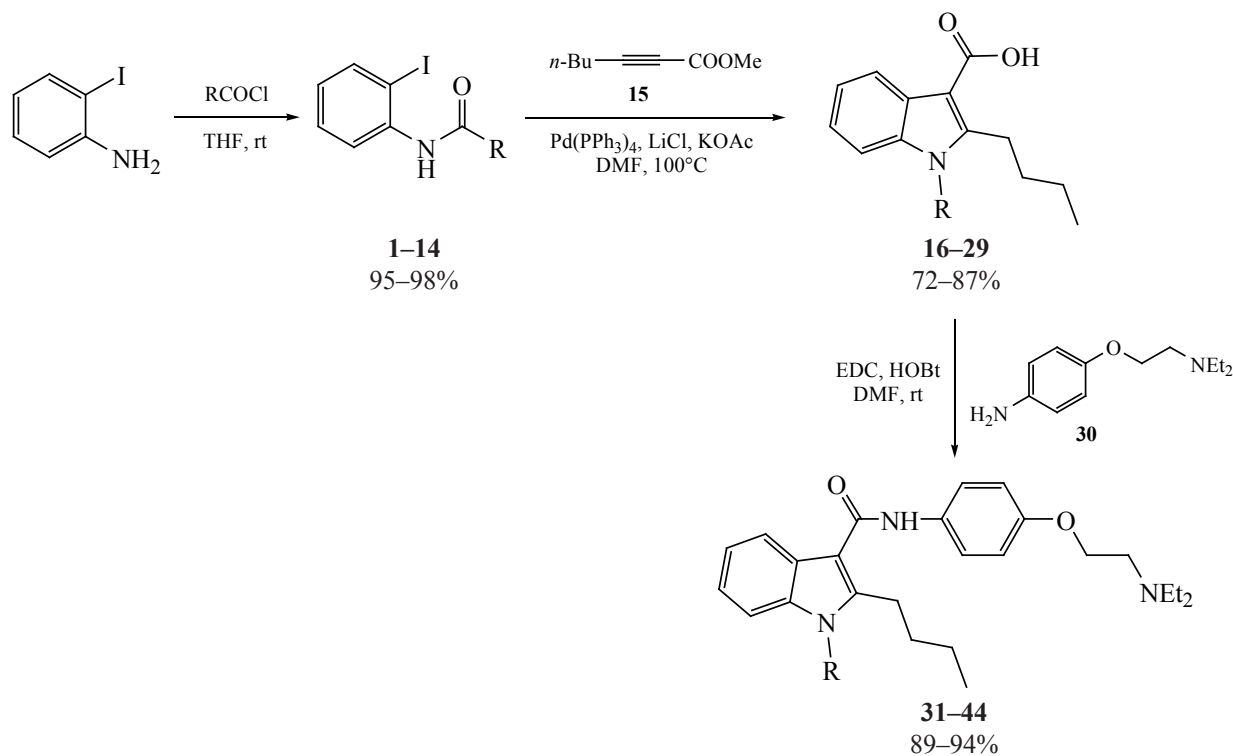
Ларока включает катализируемое палладием сочетание производных 2-йоданилина с широким спектром интернальных алкинов, что приводит к получению 2,3-дизамещенных индолов с хорошими выходами.

Исходные карбоксамида на основе 2-йоданилина **1–14** были получены реакцией коммерчески доступного 2-йоданилина с различными хлорангидридами в результате процесса ацилирования.

Следует отметить, что продукты **1–14** были выделены с практическими количественными выходами (95–98%) без применения колоночной хроматографии путем вакуумной фильтрации из реакционной среды.

На следующем этапе для получения производных 2-бутилинол-3-карбоновой кислоты нами был использован двухстадийный процесс, включающий: а) Pd-катализируемую реакцию Ларока карбоксамидов **1–14** с метиловым эфиром *n*-бутилпропиоловой кислоты **15** с получением метиловых эфиров 2-бутилинол-3-карбоновой кислот и б) гидролиз в мягких условиях с исполь-

Схема 1. Синтез производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида} **31–44**



R = Ac, CF₃Ac, Ph, 2-FC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 4-FC₆H₄, 4-FC₆H₄, 2-NO₂C₆H₄, 4-NO₂C₆H₄, 2-MeC₆H₄, 4-MeC₆H₄, 2,4-Me₂C₆H₃, 2-OMeC₆H₄, 4-OMeC₆H₄.

зованием гидроксида лития с образованием 2-бутил-3-индолкарбоновых кислот **16–30**, так называемых «матриц» для получения целевых соединений.

Следует отметить, что природа заместителей в ацильном компоненте карбоксамидов **1–14** не оказала существенного влияния на ход реакции и выходы производных индола, что позволяет получать достаточно широкий спектр различных соединений для биологических испытаний и определения связи структура-активность.

Метиловый эфир *n*-бутилпропиоловой кислоты **15** синтезировали в две стадии из коммерчески доступного 1-гексина, как показано на схеме 2. На первом этапе соответствующую кислоту получали реакцией литиирования 1-гексина с использованием *n*-бутиллития в сухом ТГФ при -78°C с последующим барботированием сухого CO_2 через раствор полученного 1-гексинлития при -30°C в течение 30 мин. В последующую реакцию метилирования, проводимую в мягких условиях с использованием диазометана, вводили *n*-бутилпропиоловую кислоту, что приводило к образованию целевого эфира **15** с выходом 90%.

На заключительном этапе в структуру индольного гетероцикла вводили диэтиламино- β -этоксифрагмент с третичным азотом реакцией 2-бутилиндол-3-карбоновых кислот **16–29** с анилином **30**, содержащим 4-[2-(диэтиламино)этокси]группу в условиях реакции пептидного синтеза с использованием обычных условий EDC/HOBt/ДМФА. Анилин **30** получали реакцией алкилирования 4-нитрофенола 2-хлор-*N,N*-диэтилэтиламино с последующим восстановлением *N,N*-диэтил-2-(4-нитрофеноксид)этанамин с использованием 10% Pd/C в метаноле при комнатной температуре в атмосфере водорода (1 атм) с общим выходом 89%, как описано в литературе [21].

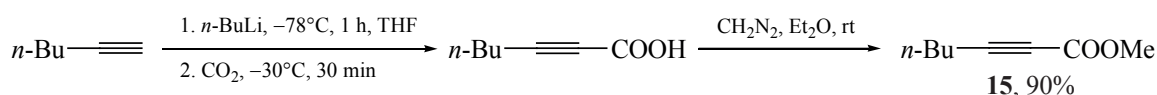
Таким образом, с использованием разработанного четырехстадийного подхода мы синтезировали новые производные *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамиды.

да с суммарным выходом 60–80% от коммерчески доступного 2-йоданилина. Строение полученных соединений однозначно подтверждено методами ЯМР и масс-спектрометрии высокого разрешения. Чистоту полученных производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-фенил-1*H*-индол-3-карбоксамиды определяли с помощью ВЭЖХМС и элементного анализа. В масс-спектрах высокого разрешения значения m/z полностью соответствуют расчетным, а полученные фрагментации также подтверждают образование целевых соединений.

Антиаритмическую активность синтезированных соединений оценивали с помощью скрининговых моделей, патогномоничных для открытия антиаритмических препаратов III класса Воана-Вильямса. Использование такой схемы эксперимента обусловлено вполне обоснованным предположением о том, что синтезированные соединения, как и прототип кардиоциклида, проявляют электрофизиологические свойства, характерные для антиаритмических средств III класса. Хлорбарийную модель нарушений сердечного ритма воспроизводили по стандартной методике на наркотизированных (уретан, 1300 мг/кг, внутривентральное введение) белых лабораторных крысах-самцах (250–300 г). Испытуемые соединения вводили внутривенно за 2 мин до введения минимальной смертельной дозы BaCl_2 . Антифибрилляционную активность испытуемых соединений оценивали путем определения их влияния на порог электрической фибрилляции желудочков сердца крыс.

В таблице суммированы результаты скрининга ряда производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамиды. Наши результаты показали, что большинство исследованных соединений проявляют антиаритмическую активность, в том числе антифибрилляторную. Зависимость структура-активность синтезированных соединений показала, что наиболее существенное влияние на их биологическую активность оказывает наличие бензольного кольца в положении N^1 индольного гетероцикла. Также следует отметить, что наличие электроноакцепторной груп-

Схема 2. Синтез метилового эфира *n*-бутилпропиоловой кислоты **15** из 1-гексина



Структура, антиаритмическая активность и острая токсичность у крыс *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамидов **32–45**

Соединение	R	Порог электрической фибрилляции ^a		BaCl ₂ модель ^b	LD ₅₀ , мг/кг, в/б
		<i>I</i> ₀ , мА	<i>I</i> _t , мА		
31	Ac	1,5	5	5/6	444
32	CF ₃ Ac	1,5	5	5/6	301
33	Ph	1,5	7	3/6	412
34	2-FC₆H₄	1,5	15	1/6	520
35	2-ClC ₆ H ₄	1,5	15	2/6	539
36	4-FC ₆ H ₄	1,5	10	3/6	526
37	4-ClC ₆ H ₄	1,5	7	4/6	530
38	2-NO ₂ C ₆ H ₄	1,5	8	3/6	541
39	4-NO ₂ C ₆ H ₄	2	6	4/6	545
40	2-MeC ₆ H ₄	1,5	7	3/6	538
41	4-MeC ₆ H ₄	1,5	8	3/6	535
42	2,4-Me ₂ C ₆ H ₃	1,5	5	4/6	554
43	2-MeOC ₆ H ₄	1,5	12	2/6	514
44	4-MeOC ₆ H ₄	1,5	12	2/6	518
Амиодарон	—	1,5	15	0/6	610

^a *I*₀ – пороговое значение начального тока, *I*_t – текущий уровень после введения препарата

^b Количество животных с летальной аритмией в числителе; общее количество животных, в знаменателе

пы в фенильных заместителях существенно повышает антиаритмическую активность исследуемых соединений. Полученные результаты исследований *in vivo* определили наиболее перспективное соединение для дальнейших детальных исследований – 2-бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид **34**, обладающий противоаритмической активностью и токсичностью, сравнимой с амиодароном.

Таким образом, синтезирован ряд новых производных *N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоксамида. Была проверена их антиаритмическая активность. Установлены тенденции во взаимосвязи структура-деятельность. Наиболее активное соединение этой группы, 2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид был выбран для дальнейших исследований как потенциальное антиаритмическое средство.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Исходные 2-йоданилин, ацетилхлорид, ангидрид трифторуксусной кислоты, бензоил хлорид, 2-фторбензоил хлорид, 2-хлорбензоил хлорид, 2-нитробензоил хлорид, 2-метоксибензоил хлорид, 2-метилбензоил хлорид, 4-фторбензоил хлорид, 4-хлорбензоил хлорид, 4-нитробензоил хлорид, 4-метоксибензоил хлорид, 4-метилбензоил хлорид, 2,4-диметилбензоил хлорид, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), хлорид лития, ацетат калия, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид, 1-гидроксibenзотриазол, *n*-бутиллитий (1.6М раствор), диазальд, 4-нитрофенол, 10% палладий на угле, 2-хлор-*N,N*-диэтилэтиламин производства фирмы ABCR Chemical и Merck использовали без дополнительной очистки.

Спектры ЯМР ¹H (600 МГц) зарегистрированы на спектрометре Bruker Ascend 600 (Германия) в ДМСО-*d*₆, внутренний стандарт – сигнал остаточ-

ного растворителя (ДМСО- d_6 : 2.50 м.д. для ядер ^1H). ТСХ проводили с использованием пластин Merck Silica F₂₅₄. Масс-спектры высокого разрешения (HRMS) были зарегистрированы с использованием ионизации электроспреем (Bruker LC-QTOF maXis II). Элементный анализ выполнен на автоматическом CHNS-анализаторе Euro Vector EA-3000 (Италия). Исходные карбоксамиды **1–14** получены в соответствии с опубликованными методиками.

Метилловый эфир *n*-бутилпропиоловой кислоты (15). К раствору 1-гексина (2.8 мл, 24 ммоль) в безводном ТГФ (50 мл) в атмосфере азота по каплям добавляли *n*-BuLi (11 мл, 2.5 М, 27 ммоль) при -78°C . После перемешивания в течение 30 мин при -78°C одной порцией добавляли метилхлорформиат (2.5 мл, 32 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при -78°C в течение 30 мин, а затем давали возможность достичь комнатной температуры в течение трех часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NH_4Cl (50 мл) и экстрагировали EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические фракции сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Технический продукт очищали колоночной флэш-хроматографией (элюируя смесью петролейный эфир–этилацетат [97.5:2.5]) с получением соединения **15**. Выход 2.8 г (82%), бледно-желтое масло. ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 140 (100) $[M]^+$. Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.93 т (3H, H-1, J 7.5 Гц), 1.38–1.50 м (2H, H-2), 1.52–1.62 м (2H, H-3), 2.35 т (2H, H-4, J 7.0 Гц), 3.77 с (3H, H-8). Данные согласуются с литературными [16].

Общая методика получения производных 2-*n*-бутилиндол-3-карбоновой кислоты 16–29. В круглодонную колбу Шленка емкостью 25 мл, предварительно продутую инертным газом (аргоном), снабженную мешалкой, загружали катализатор (5 мол %) и 10 мл *N,N*-ДМФА. Затем 2-йодоанилид (1 ммоль), метилловый эфир *n*-бутилпропиоловой кислоты (1 ммоль), хлорид лития (10 мол %) и безводный ацетат калия (3 экв) добавляли при интенсивном перемешивании в токе аргона. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч. Реакцию контролировали с помощью ГХМС и ВЭЖХМС. По завершении ре-

акционную смесь пропускали через тонкий слой диоксида кремния для отделения от катализатора. Растворитель удаляли в вакууме и маслянистый остаток растворяли в метаноле. Затем к реакционной смеси добавляли 2М раствор NaOH и перемешивали в течение 8 часов при комнатной температуре. После завершения реакции полученный раствор подкисляли до pH 3–4 добавлением 2М HCl и технический продукт экстрагировали этилацетатом. Органический слой отделяли, сушили над безводным Na_2SO_4 , растворитель удаляли в вакууме и полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии (диоксид кремния, EtOAc–гексан 7:3), что давало желаемое производное индола в виде белого твердого вещества.

1-Ацетил-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (16). Получен из 260 мг **1** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 220.2 мг (85%) белый порошок, т.пл. 158°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.39 м (2H, CH_2), 1.69–1.75 м (2H, CH_2), 2.51 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.23 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.94 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 259 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 260.1245 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 69.61; H 6.78; N 5.47. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 69.48; H 6.61; N 5.40. $M + \text{H}$ 260.1245.

2-Бутил-1-(2,2,2-трифторацетил)-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (17). Получен из 315 мг **2** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 269.2 мг (86%) белый порошок, т.пл. 153°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.40 м (2H, CH_2), 1.77–1.69 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.92 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 313 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 314.0960 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: C 57.72; H 4.69; N 4.52. $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3$. Вычислено, %: C 57.51; H 4.50; N 4.47. $M + \text{H}$ 314.0959.

1-Бензоил-2-бутил-1*H*-индол-3-карбоновая кислота (18). Получен из 323 мг **3** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 279.3 мг (87%) белый порошок, т.пл. 160°C (разл.). Спектр ЯМР

^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.38 м (2H, CH_2), 1.67–1.74 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.28 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.44 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.58–7.70 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 321 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 322.1384 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 75.01; Н 6.13; N 4.47. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 74.75; Н 5.96; N 4.36. $M + \text{H}$ 322.1398.

2-Бутил-1-(2-фторбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (19). Получен из 341 мг **4** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 281.4 мг (83%) белый порошок, т.пл. 158°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.36 м (2H, CH_2), 1.68–1.72 м (2H, CH_2), 2.85 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.20–7.23 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30–7.33 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.37 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.40 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.51 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.64–7.68 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.09–8.12 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 339 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 340.1315 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.95; Н 5.51; N 5.74. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{FNO}_3$. Вычислено, %: С 70.78; Н 5.35; N 5.60. $M + \text{H}$ 340.1304.

2-Бутил-1-(2-хлорбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (20). Получен из 357.5 мг **5** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 288 мг (81%) белый порошок, т.пл. 162°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.35 м (2H, CH_2), 1.65–1.70 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.25–7.68 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.04–8.07 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.90 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 355 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 357.0961 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 67.83; Н 5.31; N 4.10. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClNO}_3$. Вычислено, %: С 67.51; Н 5.10; N 3.94. $M + \text{H}$ 357.0946.

2-Бутил-1-(2-метоксибензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (21). Получен из 353 мг **6** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 277.3 мг (79%) белый порошок, т.пл. 159°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.68–1.71 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц),

3.91 с (3H, OCH_3), 6.98–7.01 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.02–7.04 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.22 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53–7.55 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.03–8.06 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.89 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 351 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 352.1511 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 72.07; Н 6.14; N 4.14. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_4$. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 3.99. $M + \text{H}$ 352.1504.

2-Бутил-1-(2-нитробензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (22). Получен из 368 мг **7** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 263.5 мг (72%) белый порошок, т.пл. 151°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.39 м (2H, CH_2), 1.70–1.74 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.27 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.56–7.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.47–8.50 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.57–8.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.90–8.92 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.93 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 366 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 367.1272 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 65.70; Н 5.15; N 7.79. $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65. $M + \text{H}$ 367.1249.

2-Бутил-1-(2-метилбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (23). Получен из 337 мг **8** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 247.9 мг (74%) белый порошок, т.пл. 157°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.35 м (2H, CH_2), 1.64–1.67 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.83 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.18 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.24–7.31 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.37 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.47 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 335 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 336.1561 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 75.47; Н 6.50; N 4.27. $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{NO}_3$. Вычислено, %: С 75.20; Н 6.31; N 4.18. $M + \text{H}$ 336.1555.

2-Бутил-1-(4-фторбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (24). Получен из 341 мг **9** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 261 мг (77%) белый порошок, т.пл. 161°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMCO}-d_6$), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.35 м (2H, CH_2), 1.65–1.68 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.16 д (2H, J 8.1 Гц), 7.20 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$,

J 7.8 Гц), 8.12 д ($2H_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 12.92 с ($1H$, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 339 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 340.1325 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 71.02; Н 5.46; N 5.81. $C_{20}H_{18}FNO_3$. Вычислено, %: С 70.78; Н 5.35; N 5.60. $M + H$ 340.1304.

2-Бутил-1-(4-хлорбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (25). Получен из 357.5 мг **10** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 270.2 мг (76%) белый порошок, т.пл. 164°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.36 м (2H, CH_2), 1.67–1.69 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.22 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.45 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.48 д (2H, $аром$, J 8.0 Гц), 8.03 д (2H, $аром$, J 8.0 Гц), 12.95 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 355 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 357.0955 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 67.71; Н 5.38; N 4.05. $C_{20}H_{18}ClNO_3$. Вычислено, %: С 67.51; Н 5.10; N 3.94. $M + H$ 357.0946.

2-Бутил-1-(4-метоксибензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (26). Получен из 353 мг **11** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 280.8 мг (80%) белый порошок, т.пл. 160°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.30–1.34 м (2H, CH_2), 1.65–1.67 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.89 с (3H, OCH_3), 6.95 д (2H, $аром$, J 8.0 Гц), 7.20 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.29 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.06 д (2H, $аром$, J 8.0 Гц), 12.91 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 351 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 352.1544 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 71.92; Н 6.10; N 4.17. $C_{21}H_{21}NO_4$. Вычислено, %: С 71.78; Н 6.02; N 3.99. $M + H$ 352.1504.

2-Бутил-1-(4-нитробензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (27). Получен из 368 мг **12** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 270.8 мг (74%) белый порошок, т.пл. 147°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.92 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.67–1.71 м (2H, CH_2), 2.89 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.39 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.29 д (2H, $аром$, J 7.9 Гц), 8.34 д (2H, $аром$, J 7.9 Гц), 12.92 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 335

(100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 367.1247 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 65.72; Н 5.19; N 7.80. $C_{20}H_{18}N_2O_5$. Вычислено, %: С 65.57; Н 4.95; N 7.65. $M + H$ 367.1249.

2-Бутил-1-(4-метилбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (28). Получен из 337 мг **13** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 271.3 мг (81%) белый порошок, т.пл. 163°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.67–1.70 м (2H, CH_2), 2.41 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.22 д (2H, $аром$, J 7.9 Гц), 7.26 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.37 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д (2H, $аром$, J 7.9 Гц), 7.50 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.89 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 335 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 336.1561 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.47; Н 6.50; N 4.27. $C_{21}H_{21}NO_3$. Вычислено, %: С 75.20; Н 6.31; N 4.18. $M + H$ 336.1555.

2-Бутил-1-(2,4-диметилбензоил)-1H-индол-3-карбоновая кислота (29). Получен из 351 мг **14** и 140 мг **15** согласно общей методике. Выход 279.2 мг (80%) белый порошок, т.пл. 164°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, $DMCO-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.38 м (2H, CH_2), 1.68–1.73 м (2H, CH_2), 2.36 с (3H, CH_3), 2.62 с (3H, CH_3), 2.90 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.06–7.08 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.09 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.27 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.32 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.40 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.52 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.98 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 12.95 с (1H, COOH). ГХМС (ЭУ, 70 эВ), m/z (I , %): 349 (100) $[M]^+$. Масс-спектр (HRMS), m/z : 350.1732 $[M + H]^+$. Найдено, %: С 75.87; Н 6.81; N 4.22. $C_{22}H_{22}NO_3$. Вычислено, %: С 75.62; Н 6.63; N 4.01. $M + H$ 350.1711.

Общая методика получения 2-бутил-N-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1H-индол-3-карбоксамиды **31–44.** К раствору производных индол-3-карбоновой кислоты **16–29** (5 ммоль) в N,N -ДМФА (25 мл) добавляли EDC (5.5 ммоль), $HOBT$ (5 ммоль) и 4-[2-(диэтиламино)этокси]анилин (5 ммоль). Эту смесь поддерживали при комнатной температуре до тех пор, пока не наблюдалось полное расходование исходного материала, что определялось методом ТСХ. Смесь концентрировали, остаток растворяли в $EtOAc$ и промывали насыщенным раствором $NaHCO_3$ и соевым раствором.

Органический слой отделяли и сушили (MgSO_4), фильтровали и концентрировали. Колоночная хроматография остатка (диоксид кремния, EtOAc –гексан, 2:1) давала соединения **31–44** в виде белого порошка с хорошими выходами (82–90%).

1-Ацетил-2-бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)-этокси]фенил}-1*H*-индол-3-карбоксамид (31). Получен из 1.29 г **16** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.02 г (90%) белый порошок, т.пл. 240°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.39 м (2H, CH_2), 1.69–1.75 м (2H, CH_2), 2.51 с (3H, CH_3), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.23 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.94 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 450.2754 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 72.34; H 8.01; N 9.48. $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.13; H 7.85; N 9.35. $M + \text{H}$ 450.2712.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2,2,2-трифторацетил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (32). Получен из 1.57 г **17** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.29 г (91%) белый порошок, т.пл. 224°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.40 м (2H, CH_2), 1.69–1.77 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.92 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 504.2425 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 64.62; H 6.70; N 8.51. $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 64.40; H 6.41; N 8.34. $M + \text{H}$ 504.2429.

1-Бензоил-2-бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)-этокси]фенил}-1*H*-индол-3-карбоксамид (33). Получен из 1.6 г **18** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.27 г (89%) белый порошок, т.пл. 244°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.38 м (2H, CH_2), 1.67–1.74 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.28 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.44 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.70–7.58 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.10 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 512.2852 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 75.30; H 7.41; N 8.38. $\text{C}_{32}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 75.12; H 7.29; N 8.21. $M + \text{H}$ 512.2868.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (34). Получен из 1.7 г **19** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.43 г (92%) белый порошок, т.пл. 238°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.34 м (2H, CH_2), 1.68–1.72 м (2H, CH_2), 2.85 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.20–7.23 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.26 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30–7.33 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.37 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.40 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.51 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.64–7.68 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.09–8.12 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 530.2782 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 72.80; H 6.99; N 8.11. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 72.57; H 6.85; N 7.93. $M + \text{H}$ 530.2774.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-хлорбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (35). Получен из 1.78 г **20** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.45 г (90%) белый порошок, т.пл. 247°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.35–1.32 м (2H, CH_2), 1.65–1.70 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.68–7.25 м ($3\text{H}_{\text{аром}}$), 8.04–8.07 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.90 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 546.2490 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 70.59; H 6.80; N 7.72. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: C 70.38; H 6.64; N 7.69. $M + \text{H}$ 546.2479.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-метоксибензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (36). Получен из 1.76 г **21** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.54 г (94%) белый порошок, т.пл. 231°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.88 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.68–1.71 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.91 с (3H, OCH_3), 6.98–7.01 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.02–7.04 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 7.22 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.41 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.50 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53–7.55 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.03–8.06 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.89 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 542.2964 [$M + \text{H}$] $^+$. Найдено, %: C 73.34; H 7.41; N 7.96. $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$. Вычислено, %: C 73.17; H 7.26; N 7.76. $M + \text{H}$ 542.2974.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-нитробензоил)-1*H*-индол-3-карбок-

самид (37). Получен из 1.83 г **22** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.5 г (90%) белый порошок, т.пл. 265°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.39 м (2H, CH_2), 1.70–1.74 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.27 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.36 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.43 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.53 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.56–7.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.47–8.50 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.57–8.59 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 8.90–8.92 м ($1\text{H}_{\text{аром}}$), 12.93 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 557.2715 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 69.28; Н 6.81; N 10.22. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.05; Н 6.52; N 10.06. $M + \text{H}$ 557.2719.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(2-метилбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (38). Получен из 1.68 г **23** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.39 г (91%) белый порошок, т.пл. 236°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.35 м (2H, CH_2), 1.64–1.67 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.83 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.18 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.24–7.31 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.37 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.47 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 526.3115 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 75.64; Н 7.70; N 8.22. $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 75.40; Н 7.48; N 7.99. $M + \text{H}$ 526.3025.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-фторбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (39). Получен из 1.7 г **24** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.49 г (94%) белый порошок, т.пл. 234°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.87 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.33–1.35 м (2H, CH_2), 1.65–1.68 м (2H, CH_2), 2.86 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.16 д (2H, J 8.1 Гц), 7.20 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.30 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.12 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.1 Гц), 12.92 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 530.2773 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 72.72; Н 6.97; N 8.10. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{FN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 72.57; Н 6.85; N 7.93. $M + \text{H}$ 530.2774.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-хлорбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (40). Получен из 1.78 г **25** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.54 г (93%) белый порошок, т.пл. 251°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.89 т (3H, CH_3 , J

7.2 Гц), 1.32–1.36 м (2H, CH_2), 1.67–1.69 м (2H, CH_2), 2.88 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.22 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.38 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.45 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.48 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 8.03 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 12.95 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 546.2454 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 70.61; Н 6.90; N 7.90. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{ClN}_3\text{O}_3$. Вычислено, %: С 70.38; Н 6.64; N 7.69. $M + \text{H}$ 546.2479.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-метоксибензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (41). Получен из 1.76 г **26** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.41 г (89%) белый порошок, т.пл. 235°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.90 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.30–1.34 м (2H, CH_2), 1.65–1.67 м (2H, CH_2), 2.87 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 3.89 с (3H, OCH_3), 6.95 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.20 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.29 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.35 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.46 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.06 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 12.91 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 542.2814 $[M + \text{H}]^+$. Вычислено, %: С 73.17; Н 7.26; N 7.76. $\text{C}_{33}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_4$. Найдено, %: С 73.41; Н 7.37; N 7.92. $M + \text{H}$ 542.2974.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-нитробензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (42). Получен из 1.83 г **27** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.52 г (90%) белый порошок, т.пл. 268°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.92 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.37 м (2H, CH_2), 1.67–1.71 м (2H, CH_2), 2.89 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.25 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.31 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.39 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.54 д ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 8.29 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 8.34 д ($2\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.9 Гц), 12.92 с (1H, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 557.2732 $[M + \text{H}]^+$. Найдено, %: С 69.19; Н 6.77; N 10.19. $\text{C}_{32}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_5$. Вычислено, %: С 69.05; Н 6.52; N 10.06. $M + \text{H}$ 557.2719.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этокси]фенил}-1-(4-метилбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (43). Получен из 1.68 г **28** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.44 г (93%) белый порошок, т.пл. 241°C (разл.). Спектр ЯМР ^1H (600 МГц, $\text{DMSO}-d_6$), δ , м.д.: 0.85 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.31–1.35 м (2H, CH_2), 1.64–1.67 м (2H, CH_2), 2.32 с (3H, CH_3), 2.83 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.18 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.24–7.31 м ($5\text{H}_{\text{аром}}$), 7.32 т ($1\text{H}_{\text{аром}}$, J

7.7 Гц), 7.37 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.47 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 12.91 с ($1H$, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 526.3034 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.69; Н 7.64; N 8.11. $C_{33}H_{39}N_3O_3$. Вычислено, %: С 75.40; Н 7.48; N 7.99. $M + H$ 526.3025.

2-Бутил-*N*-{4-[2-(диэтиламино)этоксифенил]-1-(2,4-диметилбензоил)-1*H*-индол-3-карбоксамид (44)}. Получен из 1.75 г **29** и 1.04 г **30** согласно общей методике. Выход 2.4 г (89%) белый порошок, т.пл. 234°C (разл.). Спектр ЯМР 1H (600 МГц, ДМСО- d_6), δ , м.д.: 0.91 т (3H, CH_3 , J 7.2 Гц), 1.32–1.38 м (2H, CH_2), 1.68–1.73 м (2H, CH_2), 2.36 с (3H, CH_3), 2.62 с (3H, CH_3), 2.90 т (2H, CH_2 , J 7.2 Гц), 7.06–7.08 м ($1H_{\text{аром}}$), 7.09 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 7.27 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.32 т ($1H_{\text{аром}}$, J 7.7 Гц), 7.40 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.52 д ($1H_{\text{аром}}$, J 7.8 Гц), 7.98 д ($1H_{\text{аром}}$, J 8.0 Гц), 12.95 с ($1H$, COOH). Масс-спектр (HRMS), m/z : 540.3152 [$M + H$] $^+$. Найдено, %: С 75.91; Н 7.83; N 7.95. $C_{34}H_{41}N_3O_3$. Вычислено, %: С 75.66; Н 7.66; N 7.79. $M + H$ 540.3181.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование антиаритмической активности синтезированных целевых соединений было выполнено на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

ФОНДОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 22-25-00258).

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Платонова Яна Борисовна, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6846-3421>

Волов Александр Николаевич, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6389-6372>

Савилов Сергей Вячеславович, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5827-3912>

Тарасов Захар Алексеевич, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5401-6767>

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Burashnikov A., Antzelevitch C. *Heart Rhythm*. **2008**, 5, 1304–1309. doi 10.1016/j.hrthm.2008.05.020
- Mulder B.A., Schnabel R.B., Rienstra M. *Eur. J. Heart Failure*. **2013**, 15, 366–367. doi 10.1093/eurjhf/hft039
- Nattel S., Carlsson L. *Nature. Rev. Drug Discovery*. **2006**, 5, 1034–1049. doi 10.1038/nrd2112
- Wolf P.A., Mitchell J.B., Baker C.S., Kannel W.B., D'Agostino R.B. *Arch. Intern. Med.* **1998**, 158, 229–234. doi 10.1001/archinte.158.3.229
- Brandt M.C., Priebe L., Bohle T., Sudkamp M., Beuckelmann D.J. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **2000**, 32, 1885–1896. doi 10.1006/jmcc.2000.1221
- Brunner M., Kodirov S.A., Mitchell G.F., Buckett P.D., Shibata K., Folco E.J., Baker L., Salama G., Chan D.P., Zhou J., Koren G. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* **2003**, 285, H194–H203. doi 10.1152/ajpheart.00971.2002
- Yang Y., Li J., Lin X., Lin X., Yang Y., Hong K., Wang L., Liu J., Li L., Yan D., Liang D., Xiao J., Jin H., Wu J., Zhang Y., Chen Y.-H. *J. Hum. Genet.* **2009**, 54, 277–283. doi 10.1038/jhg.2009.26
- Olson T.M., Alekseev A.E., Liu X.K., Park S., Zingman L.V., Bienengraeber M., Sattiraju S., Ballew J.D., Jahangir A., Terzic A. *Hum. Mol. Genet.* **2006**, 15, 2185–2191. doi 10.1093/hmg/ddl143
- Wang Y.J., Chen B.S., Lin M.W., Lin A.A., Peng H., Sung R.J., Wu S.N. *Toxicol. Sci.* **2008**, 106, 454–463. doi 10.1093/toxsci/kfn189
- Nerbonne J.M., Kass R.S. *Physiol. Rev.* **2005**, 85, 1205–1253. doi 10.1152/physrev.00002.2005
- Martens J.R., Kwak Y.G., Tamkun M.M. *Trends. Cardiovas. Med.* **1999**, 9, 253–258. doi 10.1016/s1050-1738(00)00037-2
- Tanabe Y., Hatada K., Naito N., Aizawa Y., Chinushi M., Nawa H., Aizawa Y. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2006**, 345, 1116–1121. doi 10.1016/j.bbrc.2006.05.030
- Wu S., Fluxus A., Sheffer J., Janusz J.M., Blass B.E., White R., Jackson C., Hedges R., Murawsky M., Fang B., Fadayeel G.M., Hare M., Djandjighian L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 6213–6218. doi 10.1016/j.bmcl.2006.09.021
- Griffin A., Scott R.H. *Resp. Physiol.* **1994**, 96, 297–309. doi 10.1016/0034-5687(94)90134-1
- Rettig J., Heinemann S.H., Wunder F., Lorra C., Parcej D.N., Dolly J.O., Pongs O. *Nature*. **1994**, 369, 289–294. doi 10.1038/369289a0
- Herre J.M., Sauve M.J., Malone P., Griffin J.C., Helmy I., Langberg J.J., Goldberg H., Scheinmann M.M.

- J. Am. Coll. Cardiol.* **1989**, *13*, 442. doi 10.1016/0735-1097(89)90525-1
17. Carlsson B., Singh B.N., Temciuc M., Nilsson S., Li Y.-L., Mellin C., Malm J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 623–630. doi 10.1021/jm001126+
18. Druzgala P., Milner P.G. Пат. US 2002/0193428A1. США.
19. Golightly L.K., Pharm D. *Pharmacotherapy.* **1982**, *2*, 134–147.
20. Aelig W.H. *Am. Heart. J.* **1982**, *104*, 346–356.
21. Nikhar S., Siokas I., Schlicher L., Lee S., Gyrd-Hansen M., Degterev A., Cuny G.D. *Eur. J. Med. Chem.* **2021**, *215*, 113252. doi 10.1016/j.ejmech.2021.113252

Design, Synthesis and Antiarrhythmic Activity of New Amide Derivatives of Indole-3-carboxylic Acid

Ya. B. Platonova^{a,*}, Z. A. Tarasov^a, A. N. Volov^a, N. A. Volov^b, and S. V. Savilov^{a,c}

^a Department of Chemistry, Lomonosov Moscow State University, Leninskie Gory 1/3, Moscow, 119991 Russia

^b Pirogov Russian National Research Medical University, ul. Ostrovitianova, 1, Moscow, 117997, Russia

^c Kurnakov Institute of General and Inorganic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninsky prosp., 31, Moscow, 119071 Russia

*e-mail: knoposk@gmail.com

Received October 1, 2023; revised October 13, 2023; accepted October 15, 2023

The hERG (human ether-à-go-go-related gene) potassium channel has elicited intense scientific interest due to its counter-intuitive kinetics and its association with arrhythmia and sudden death. Kv1.5 potassium channel, encoded by KCNA5, is a promising target for the treatment of atrial fibrillation, one of the common arrhythmia. A new indole derivatives were synthesized via reaction of indole-3-carboxylic acid with 4-[2-(diethylamino)-ethoxy]aniline under peptide coupling protocol in DMF with good yields and evaluated their antiarrhythmic activity. Among them, 2-butyl-*N*-{4-[2-(diethylamino)ethoxy]phenyl}-1-(2-fluorobenzoyl)-1*H*-indole-3-carboxamide **34** showed preferable anti-arrhythmic effects and favoured safety. These results indicate that lead compound can be a promising antiarrhythmic drug for further studies.

Keywords: indole, indole-3-carboxylic acid, Larock reaction, antiarrhythmic drugs