(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 201990314 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2012.09.26

(51) Int. Cl. ***C07D 209/14*** (2006.01)
C07D 409/12 (2006.01)
C07D 413/08 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 401/08 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/08 (2006.01)
C07D 403/10 (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 409/08 (2006.01)

(54) НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВИРУСНОЙ РЕПЛИКАЦИИ

(31) **1116559.4; 61/626,410**
(32) **2011.09.26**
(33) **GB; US**
(62) **201490654; 2012.09.26**

(71) Заявитель:
КАТХОЛИЕКЕ УНИВЕРСИТЕИТ ЛЁВЕН (BE)

(72) Изобретатель:
Бардиот Дороти, Карленс Гунтер, Даллмеиер Кай, Каптеин Сьюзан, Макнаугтон Майкл, Марчанд Арнауд, Неитс Джохан, Сметс Вим, Коукни Мохамед (BE)

(74) Представитель:
Угрюмов В.М., Гизатуллин Ш.Ф. (RU)

(57) Изобретение относится к ряду новых соединений, способу профилактики или лечения вирусных инфекций у животных с применением новых соединений и к указанным новым соединениям для применения в качестве лекарственного средства, более предпочтительно для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики вирусных инфекций, особенно РНК-вирусных инфекций, более конкретно инфекций вирусов, принадлежащих семейству флавивирусов, и еще более конкретно инфекций вирусом денге. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям или комбинированным препаратам новых соединений, к композициям или препаратам для применения в качестве лекарственного препарата, более предпочтительно для профиактики или лечения вирусных инфекций. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений.

201990314 A1

201990314 A1

НОВЫЕ ИНГИБИТОРЫ ВИРУСНОЙ РЕПЛИКАЦИИ

ОПИСАНИЕ

Область техники, к которой относится настоящее изобретение

Настоящее изобретение относится к ряду новых соединений, способу профилактики(предупреждения) или лечения вирусных инфекций у животных с применением новых соединений и к указанным новым соединениям для применения в качестве лекарственного средства, более предпочтительно, для применения в качестве лекарственного средства для лечения или профилактики вирусных инфекций, особенно РНК-вирусных инфекций, более конкретно, инфекций вирусов, принадлежащих семейству Флавивирусов, и еще более конкретно инфекций вирусом денге. Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям или комбинированным препаратам новых соединений, к композициям или препаратам для применения в качестве лекарственного препарата, более предпочтительно для профилактики или лечения вирусных инфекций. Настоящее изобретение также относится к способам получения соединений.

Предшествующий уровень техники настоящего изобретения

Флавивирусы, которые переносятся москитами или зуднями, вызывают опасные для жизни инфекции у людей, такие как энцефалит и геморрагическая лихорадка. Известно четыре отдельных, но тесно связанных серотипов флавивируса денге (DENV-1, -2, -3 и -4). Денге является эндемичным в большей части тропических и субтропических регионов по всему миру, преимущественно в городских и полугородских областях. Согласно Всемирной организации здравоохранения (WHO) 2,5 миллиарда человек, из которых 1 миллиард детей, подвержены риску инфекции DENV (WHO, 2002). Каждый год во всем мире происходит приблизительно от 50 до 100 миллионов случаев лихорадки денге [DF], полмиллиона случаев острого заболевания, вызванного денге (т.е. геморрагическая форма лихорадки денге [DHF] и шок при геморрагической лихорадке денге [DSS]) и более чем 20000 смертей. DHF стало главное причиной госпитализации и смерти среди детей в эпидемических областях. В общей сложности денге является самой распространенной причиной

арбовирусного заболевания. Из-за недавних крупных вспышек в странах, расположенных в Латинской Америке, Юго-Восточной Азии и западной части Тихого океана (включая Бразилию, Пуэрто-Рико, Венесуэлу, Камбоджу, Индонезию, Вьетнам, Таиланд), в последние годы количество случаев денге сильно увеличилось. Возрастает не только количество случаев денге, поскольку заболевания распространяются на новые области, но и вспышки имеют склонность быть более серьезными.

Для профилактики и/или борьбы с заболеванием, вызванным денге, единственными доступными способами в настоящее время являются стратегии истребления москитов для борьбы с переносчиком. Хотя в разработке вакцин против денге делаются успехи, также встречается много сложностей. Они предусматривают существование феномена, называемого зависимое от антитела усиление (ADE).

Излечение от инфекции, вызванной одним серотипом, дает пожизненный иммунитет против такого серотипа, но обеспечивает только частичную и временную защиту от последующей инфекции, вызванной одним из других трех серотипов. После инфицирования другим серотипом предшествующие гетерологические антитела образуют комплексы с вновь инфицирующим серотипом вируса денге, но не нейтрализуют патоген. Вместо этого полагали, что облегчен вход вируса в клетки, что приводит к неконтролируемой репликации вируса и более высокому пику титров вируса. Как при первичных, так и вторичных инфекциях, более высокие титры вирусов связаны с более серьезными заболеваниями, вызванными вирусом денге. Поскольку материнские антитела могут легко переходить к ребенку при кормлении грудью, это может быть одной из причин, по которой дети более подвержены серьезному заболеванию, вызванному вирусом денге, чем взрослые.

В локализациях с двумя или несколькими серотипами, распространяющихся одновременно, также называемых гиперэндемические области, риск серьезного заболевания денге существенно выше из-за повышенного риска подвергания вторичной, более тяжелой инфекции. Более того, в ситуации гиперэндемии вероятность появления более вирулентных штаммов увеличена, что в свою очередь увеличивает вероятность геморрагической формы лихорадки денге (DHF) или шока при геморрагической лихорадке денге.

Москиты, которые переносят денге, включая *Aedes aegypti* и *Aedes albopictus* (желтолихорадочный комар), продвигаются на север. Согласно данным Центра по контролю над заболеваниями и профилактике (CDC) в США оба вида москитов в настоящее время присутствуют в южном Техасе. Распространение на север

переносящих денге москитов не ограничено США, они также наблюдались в Европе.

Несмотря на большие усилия в течение последних 3 десятилетий, в настоящее время не существует вакцины, подходящей для защиты от заболевания, вызванного вирусом денге. Основная проблема состоит в разработке вакцины, которая предлагает защиту от всех четырех серотипов (четырехвалентная вакцина) в одинаковой степени. Более того, сегодня недоступны конкретные противовирусные лекарственные средства для лечения или профилактики вирусной инфекции лихорадки денге. Очевидно, что все еще существует большая необходимость в терапии для профилактики или лечения вирусных инфекций у животных, более конкретно, у людей, и особенно вирусных инфекций, вызванных флавивирусами, более конкретно, вирусом денге. Очень приветствуются терапии с хорошей эффективностью, без или с низкими уровнями небольших побочных эффектов, с широким спектром активности против многих серотипов вируса денге, с низкой токсичностью и/или хорошими фармакокинетическими или динамическими свойствами. Настоящее изобретение предоставляет новые соединения, проявляющие активность против флавивирусов, включая вирус денге. Известный уровень техники не приводит специалиста настоящего уровня техники ни к соединениям по настоящему изобретению, ни к их применению в качестве противовирусных соединений.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

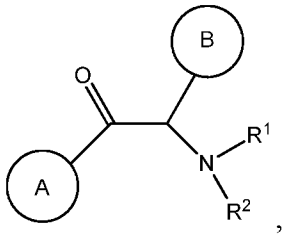
Настоящее изобретение основано на неожиданном открытии, что по меньшей мере одна из вышеупомянутых проблем может быть решена при помощи нового класса соединений.

Настоящее изобретение предоставляет новые соединения, которые, как было показано, обладали противовирусной активностью. Более того, в настоящем изобретении представлено, что эти соединения эффективно ингибируют пролиферацию вирусов, особенно флавивирусов, более конкретно, вируса денге (DENV) и вируса желтой лихорадки (YFV). Следовательно, эти соединения составляют полезный класс новых эффективных соединений, которые могут быть использованы при лечении и/или профилактики вирусных инфекций у животных, млекопитающих и людей, более конкретно для лечения и/или профилактики инфекций вирусами, которые принадлежат семейству флавивирусов, и более конкретно инфекций вирусами денге или вирусом желтой лихорадки.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению таких соединений в качестве лекарственных средств и к их применению для изготовления лекарственных средств для лечения и/или профилактики вирусных инфекций, более конкретно, вирусами, которые принадлежат семейству флавивирусов, и еще более конкретно инфекций вирусом денге или вирусом желтой лихорадки, у животных или млекопитающих, более конкретно, у людей. Настоящее изобретение также относится к способам получения всех таких соединений и к фармацевтическим композициям, которые содержат их в эффективном количестве.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения или профилактики вирусных инфекций у людей посредством введения одного или нескольких таких соединений необязательно в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами нуждающемуся в этом пациенту. В частности, настоящее изобретение также относится к способу лечения или профилактики вирусных инфекций, особенно флавивирусных инфекций, у людей посредством введения эффективного количества одного или нескольких таких соединений или их фармацевтически приемлемой соли необязательно в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами нуждающемуся в этом пациенту. Более конкретно, настоящее изобретение также относится к способу лечения или профилактики инфекций вирусом денге или вирусом желтой лихорадки у людей посредством введения эффективного количества одного или нескольких таких соединений или их фармацевтически приемлемой соли необязательно в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами нуждающемуся в этом пациенту.

Одним аспектом настоящего изобретения являются новые соединения формулы (A)



(A)

где

- цикл A представляет собой гетероцикл, который может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1a};

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила, гетероциклгетероалкинила,

и где указанные циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(O)_2Z^2$, $-NZ^4C(O)Z^2$, $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила,

гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила,

алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который может быть незамещен или замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или $-NH_2$;

и их изомеры (в частности, стереоизомеры или таутомеры), сольваты, соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли) или пролекарства.

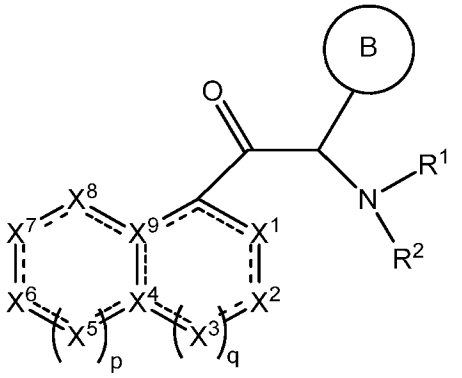
Подробное раскрытие графического материала

Фигура 1: график Капалана-Мейера вируса денге, вызывающий смертность/эвтаназию у AG129 мышей и эффект лечения при помощи Celgosivir и CPD-242. Красная пунктирная линия означает окончание лечения.

Подробное раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение будет описано по отношению к конкретным вариантам осуществления, но настоящее изобретение ними не ограничено.

Первый вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединению формулы (D)



(D)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- p равно 0, 1 или 2;

- q равно 0, 1 или 2;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1a}; при условии, что цикл B представляет собой незамещенный фенил;

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила, гетероциклгетероалкинила;

и где указанные циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила,

алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметоксиа, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(O)_2Z^2$, $-NZ^4C(O)Z^2$, $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила,

арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

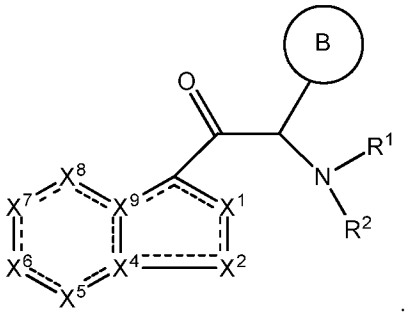
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который может быть незамещен или замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или $-NH_2$;

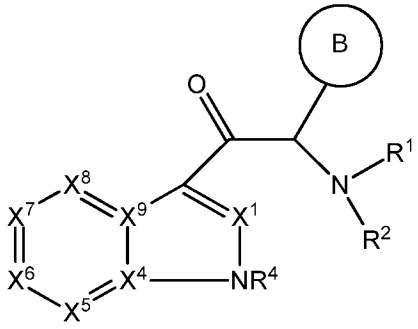
и его изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам.

Согласно второму варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (D3)



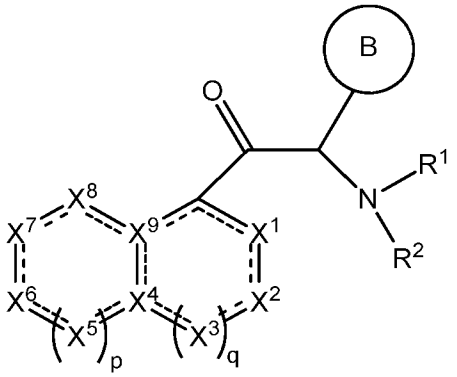
(D3)

Согласно третьему варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (F1)



(F1)

Согласно четвертому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (D) для применения в качестве лекарственного препарата



(D)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- p равно 0, 1 или 2;

- q равно 0, 1 или 2;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1a};

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила, гетероциклгетероалкинила;

и где указанные циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$,

трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(O)_2Z^2$, $-NZ^4C(O)Z^2$, $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил,

арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

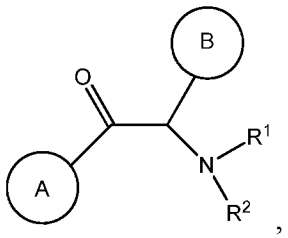
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который может быть незамещен или замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или $-NH_2$;

и его изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам.

Пятый вариант осуществления относится к соединению формулы (A) для применения в качестве медикамента для предупреждения или лечения вирусной инфекции у животного (включая человека)



(A)

где

- цикл A представляет собой гетероцикл, который может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1a};

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила, гетероциклгетероалкинила;

и где указанные циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(O)_2Z^2$, $-NZ^4C(O)Z^2$, $-NZ^4C(O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

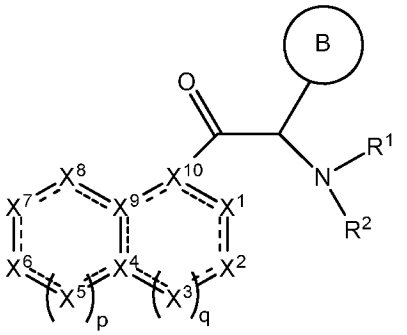
где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил,

гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который может быть незамещен или замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или $-NH_2$;

и его изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам.

Шестой вариант осуществления относится к соединению формулы (B) для применения в качестве медикамента для предупреждения или лечения вирусной инфекции у животного (включая человека)



,

(B)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- X^{10} выбран из C, CH и N, при этом минимально 5 из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C или CH;

- p равно 0, 1 или 2;

- q равно 0, 1 или 2;

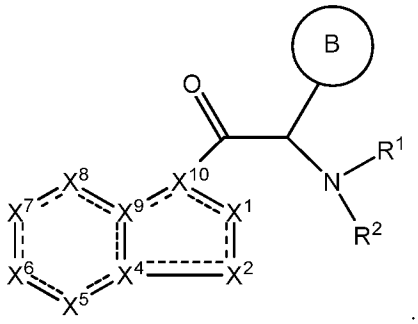
- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, -

$S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил могут быть незамещены или замещены одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2.

Согласно седьмому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединению формулы (C) для применения в качестве медикамента для предупреждения или лечения вирусной инфекции у животного (включая человека)



(C)

Согласно восьмому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям и их применениям согласно предварительным вариантам осуществления, где R^2 представляет собой водород.

Согласно девятому варианту осуществления настоящее изобретение относится к соединениям и их применениям согласно предварительным вариантам осуществления, где R^1 выбран из арила и гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1b}.

Кроме того, настоящее изобретение относится к соединениям согласно предварительным вариантам осуществления для применения в качестве лекарственного

средства для профилактики или лечения вирусной инфекции у животного.

Согласно одному варианту осуществления вирусная инфекция представляет собой инфекцию флавивирусом.

Согласно дополнительному варианту осуществления флавивирус представляет собой вирус денге.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, содержащей соединения согласно четвертому-десятому вариантам осуществления в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения вирусной инфекции у животных, который предусматривает введение указанному животному (включая человека), нуждающемуся в такой профилактике или лечении, эффективной дозы соединений согласно любому из предыдущих вариантов осуществления.

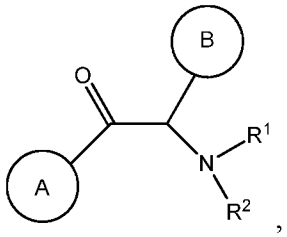
Кроме того, настоящее изобретение относится к способу получения соединений согласно первым трем вариантам осуществления, включающему стадии:

- взаимодействия гетероцикла при условиях Фриделя-Крафтса с получением производного кетона, содержащего метилен рядом с карбонилом;

- взаимодействия ранее полученного кетона при условиях галогенирования с получением альфа-галогенкетона;

- замещения ранее полученного альфа-галогенкетона аминами с получением желаемых соединений по настоящему изобретению.

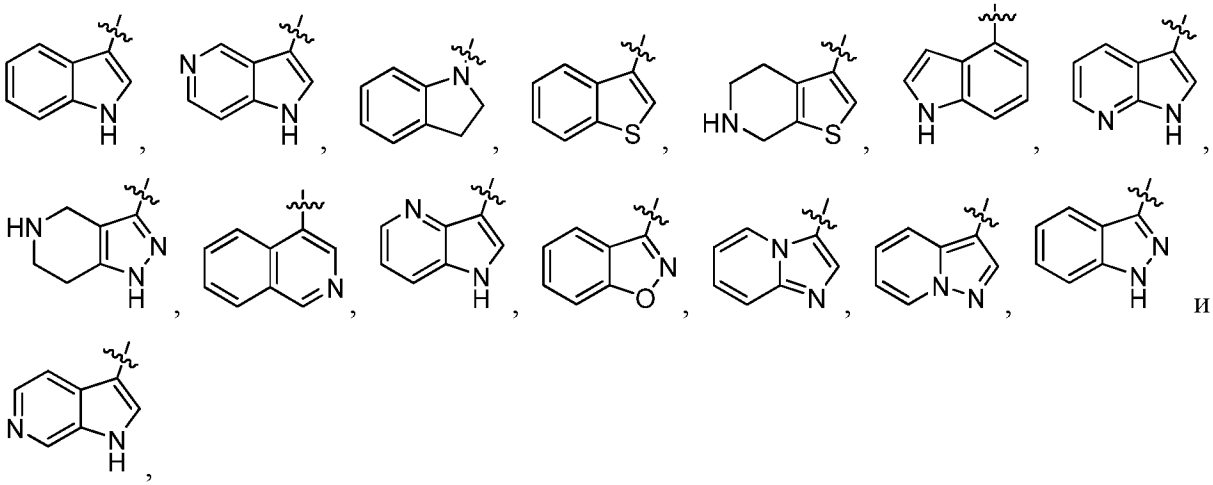
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (A)



(A)

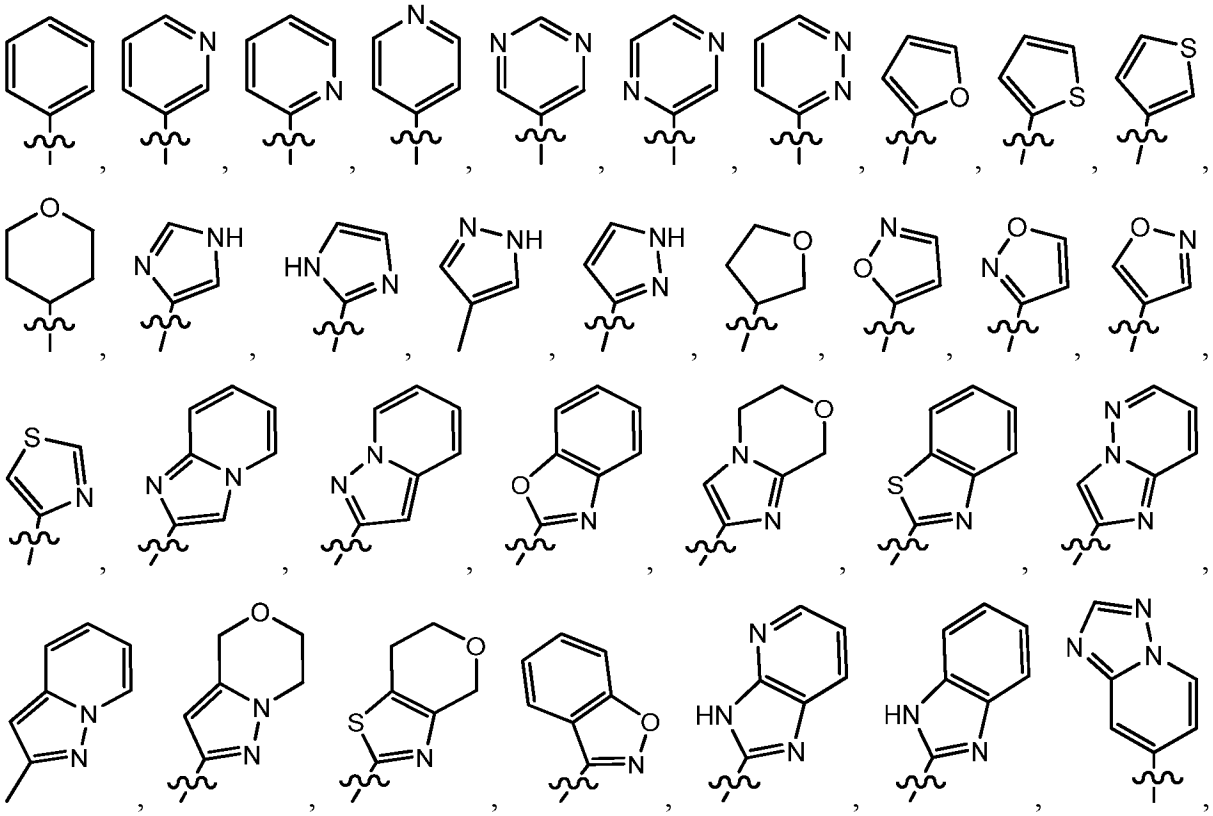
где

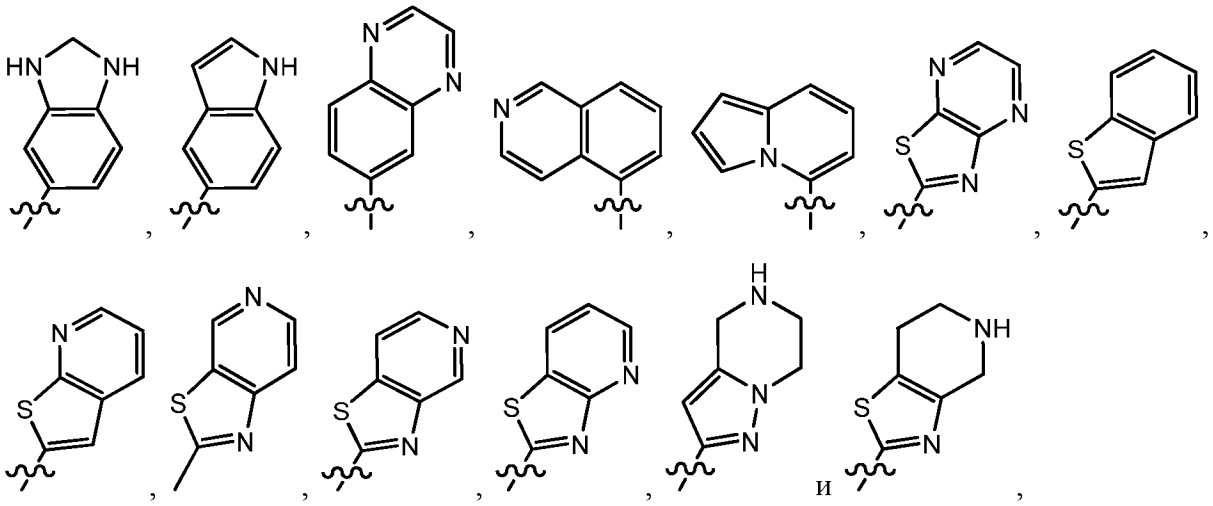
- цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя Z^1; предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя Z^1; более предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, выбранный из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (A), и где изображенные гетероциклы могут быть необязательно замещены одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из





где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (A), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкенила, C_{3-7}циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-7}циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила и гетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3 и C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил и гетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, гидроксила, $=O$, галогена, $-SH$, $=S$, трифторметила, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, циано, нитро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, $=O$, галогена, $-SH$, $=S$, трифторметила, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, циано, нитро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила; более предпочтительно,

указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{1-6}алкенила, арилгетероC_{1-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, $-OCF_3$, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, $-OCF_3$, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила,

гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, C_{3-7}циклоалкила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

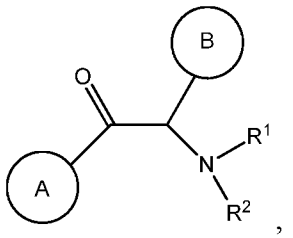
где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного)

гетероцикла, который необязательно замещен C_{1-6}алкилом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-C_{1-6}алкилом, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH_2;

и их изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам.

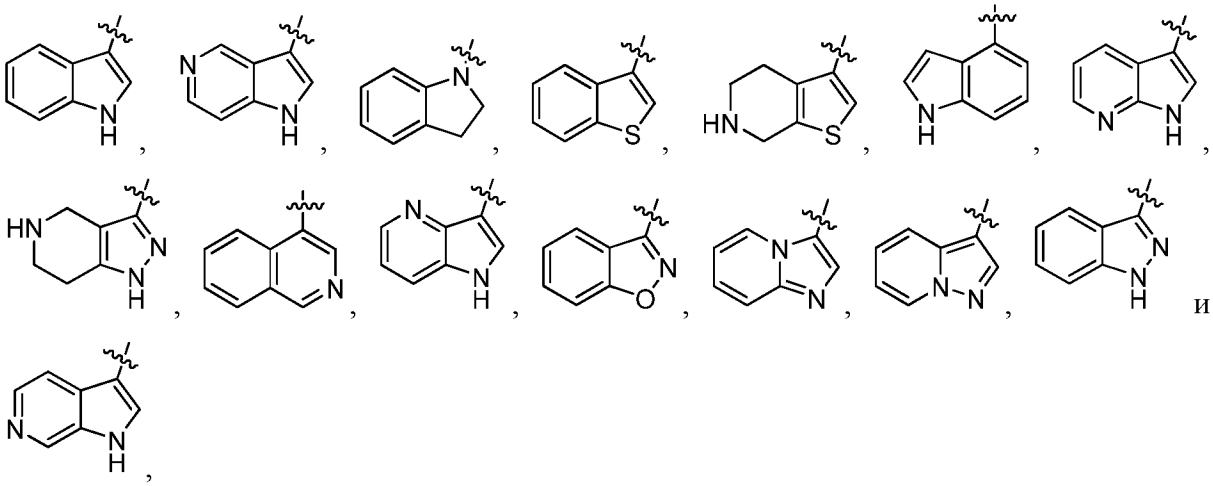
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (A)



(A)

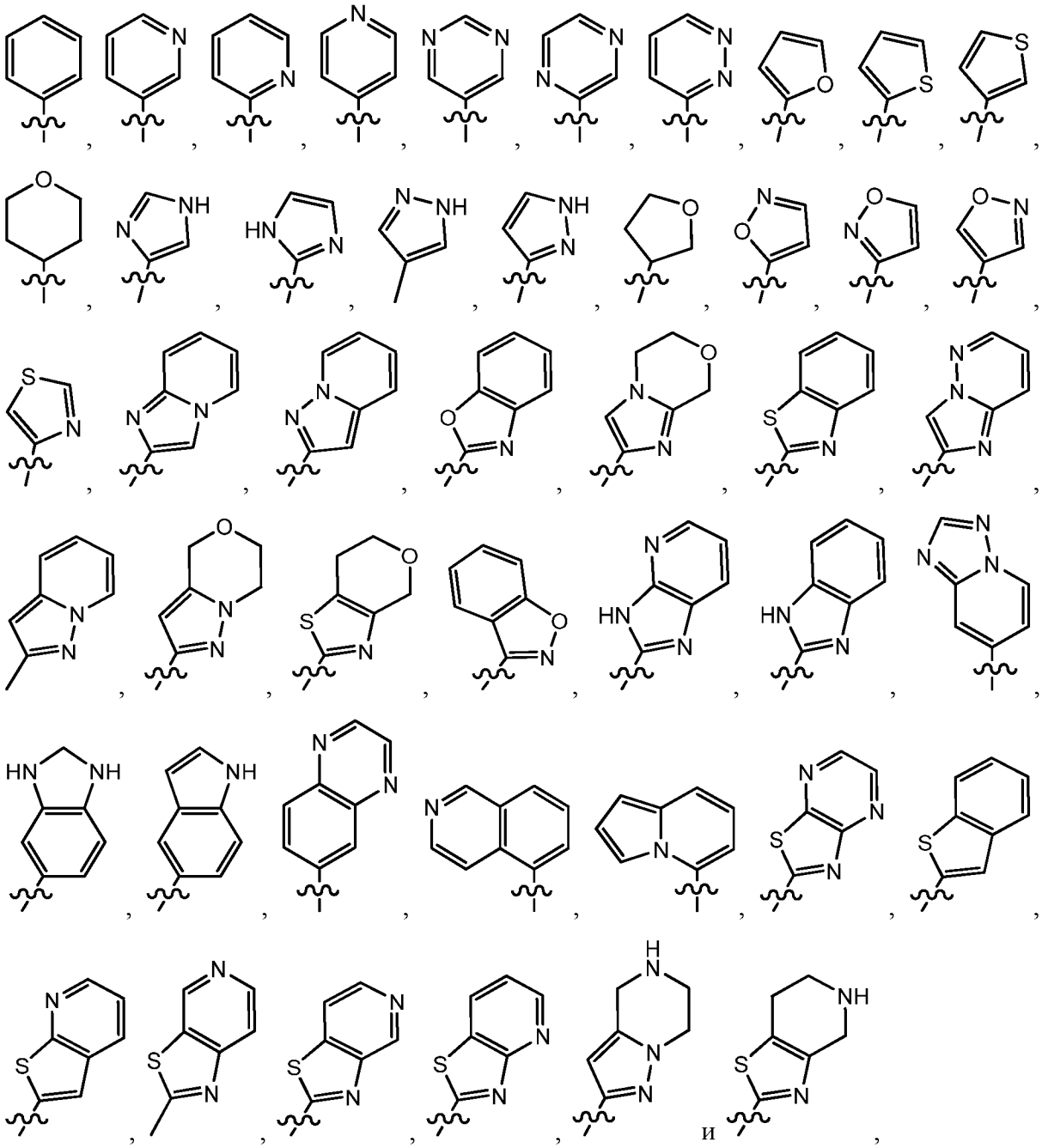
где

- цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя Z^1; предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя Z^1; более предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, выбранный из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (A), и где изображенные гетероциклы могут быть необязательно замещены одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (A), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкенила, C_{3-7}циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, арила,

гетероцикла;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-7}циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила и гетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил и гетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{1-6}алкенила, арилгетероC_{1-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH,

=S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -N$(CH_3)_2$; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -N$(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, C_{3-7}циклоалкила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила,

арилгетероС$_{1-6}$алкила, арилгетероС$_{2-6}$алкенила, арилгетероС$_{2-6}$алкинила, гетероцикл-С$_{1-6}$алкила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинила, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкила, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенила и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, С$_{1-6}$алкила, арила, С$_{3-7}$циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, С$_{1-6}$алкила и С$_{3-7}$циклоалкила;

где указанные С$_{1-6}$алкил, С$_{2-6}$алкенил, С$_{2-6}$алкинил, гетероС$_{1-6}$алкил, гетероС$_{2-6}$алкенил, гетероС$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилС$_{1-6}$алкил, арилС$_{2-6}$алкенил, арилС$_{2-6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-С$_{1-6}$алкил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-С$_{1-6}$алкила, -OCF$_3$, циано, нитро или -NH$_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен С$_{1-6}$алкилом, С$_{2-6}$алкенилом, С$_{2-6}$алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-С$_{1-6}$алкилом, -OCF$_3$, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH$_2$;

и их изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам;

при условии, что соединение формулы (A) не представляет собой:

– N-(5-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-2-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер 1294288-37-1);

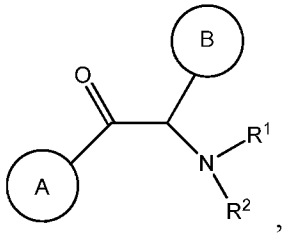
– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)бензолсульфонамид (CAS-номер 1211427-21-2);

– 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1090733-87-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон (CAS-номер 875860-58-5) или

– 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 920816-95-1).

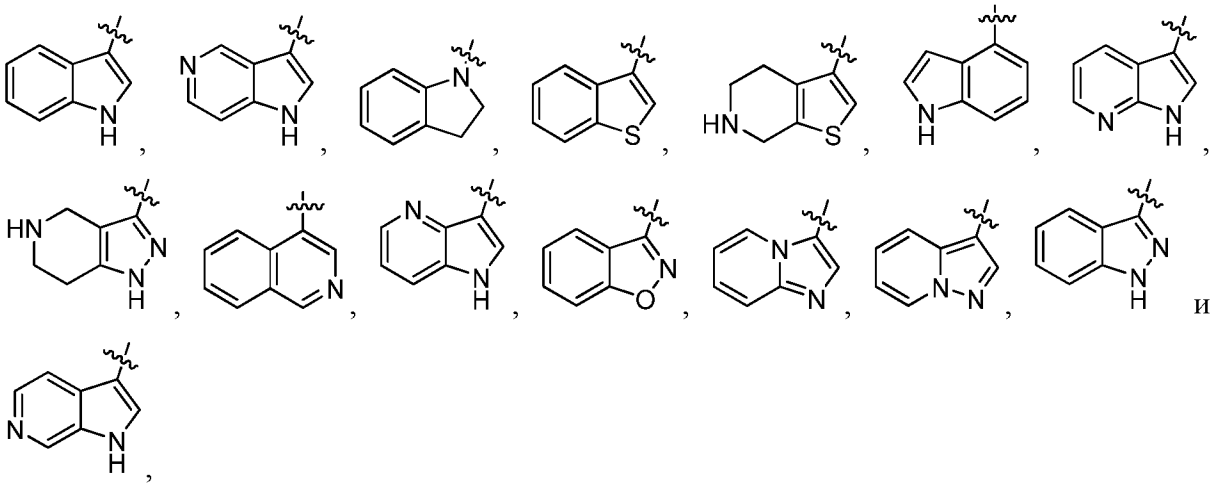
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (A) для применения в качестве лекарственного препарата



(A)

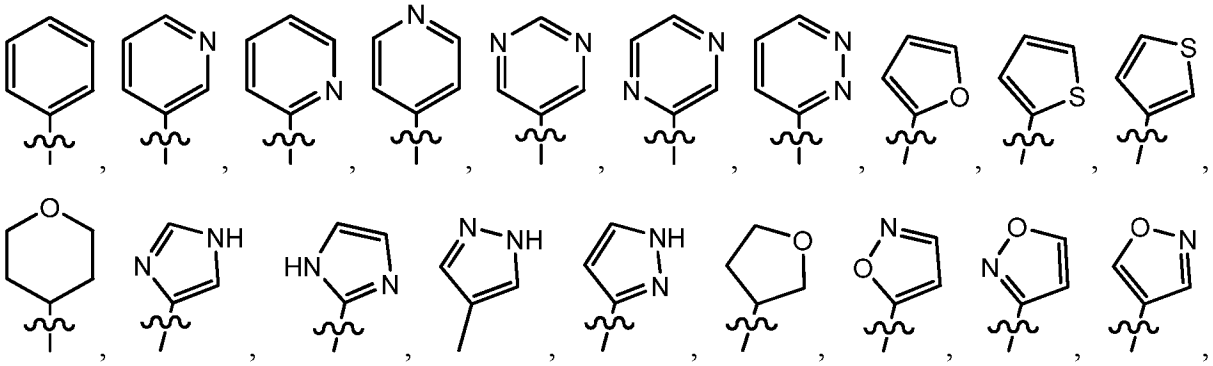
где

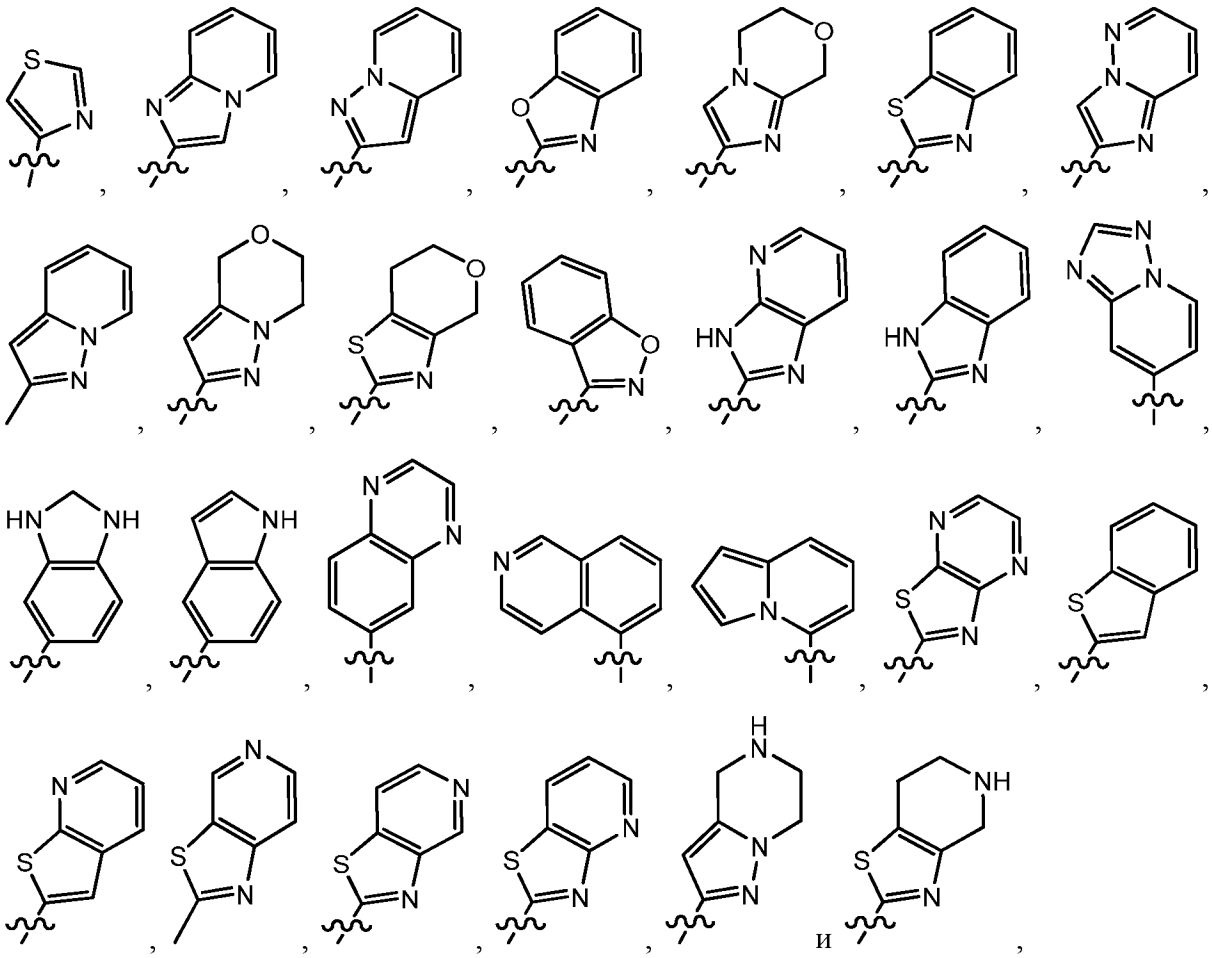
- цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя Z^1; предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя Z^1; более предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, выбранный из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (A), и где изображенные гетероциклы могут быть необязательно замещены одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из





где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (A), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкенила, C_{3-7}циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-7}циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил,

арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила и гетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил и гетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}-

$_{6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2$C$_{1-4}$алкила и –O-C$_{1-6}$алкила; предпочтительно, указанные C$_{1-6}$алкил, гетероC$_{1-6}$алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C$_{1-6}$алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$алкила, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2$C$_{1-4}$алкила и –O-C$_{1-6}$алкила; более предпочтительно, указанные C$_{1-6}$алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2$C$_{1-4}$алкила и –O-C$_{1-6}$алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, гетероC$_{1-6}$алкила, гетероC$_{2-6}$алкенила, гетероC$_{2-6}$алкинила, арила, гетероцикла, арилC$_{1-6}$алкила, арилC$_{2-6}$алкенила, арилC$_{2-6}$алкинила, арилгетероC$_{1-6}$алкила, арилгетероC$_{1-6}$алкенила, арилгетероC$_{1-6}$алкинила, гетероцикл-C$_{1-6}$алкила, гетероцикл-C$_{2-6}$алкенила, гетероцикл-C$_{2-6}$алкинила, гетероциклгетероC$_{1-6}$алкила, гетероциклгетероC$_{2-6}$алкенила и гетероциклгетероC$_{2-6}$алкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C$_{1-6}$алкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, арила и гетероцикл-C$_{1-6}$алкила;

где указанные C$_{1-6}$алкил, C$_{2-6}$алкенил, C$_{2-6}$алкинил, гетероC$_{1-6}$алкил, гетероC$_{2-6}$алкенил, гетероC$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилC$_{1-6}$алкил, арилC$_{2-6}$алкенил, арилC$_{2-6}$алкинил, арилгетероC$_{1-6}$алкил, арилгетероC$_{2-6}$алкенил, арилгетероC$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-C$_{1-6}$алкил, гетероцикл-C$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-C$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероC$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероC$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероC$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C$_{1-6}$алкила, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C$_{1-6}$алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные C$_{1-6}$алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C$_{1-6}$алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C$_{1-6}$алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более

предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N(CH_3)$_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH, -NH_2 и -N(CH_3)$_2$; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -N(CH_3)$_2$; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -N(CH_3)$_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, C_{3-7}циклоалкила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

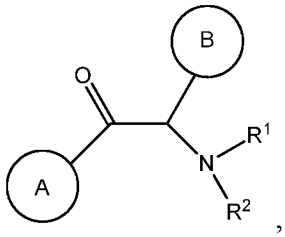
где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}-

$_{6}$алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, циано, нитро или -NH_2;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен C_{1-6}алкилом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-C_{1-6}алкилом, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH_2;

и их изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам.

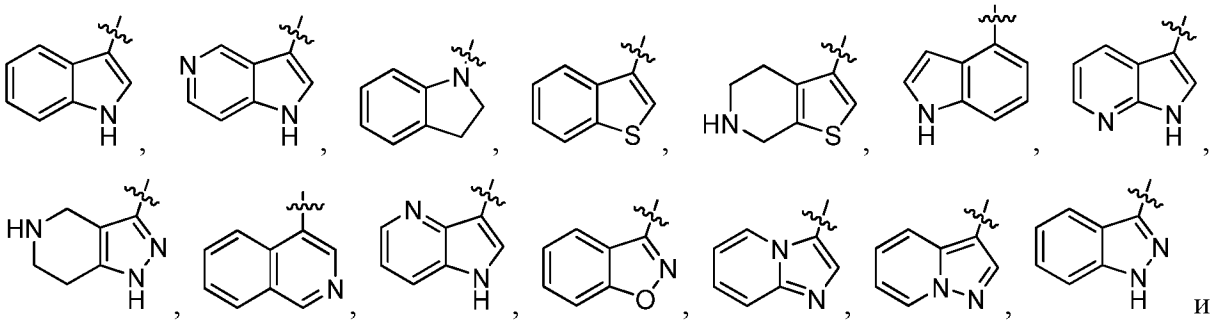
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (A) для применения при предупреждении или лечении флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека, предпочтительно инфекции вирусом денге или вирусом желтой лихорадки



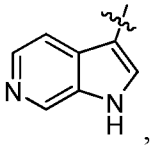
(A)

где

- цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя Z^1; предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя Z^1; более предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, выбранный из

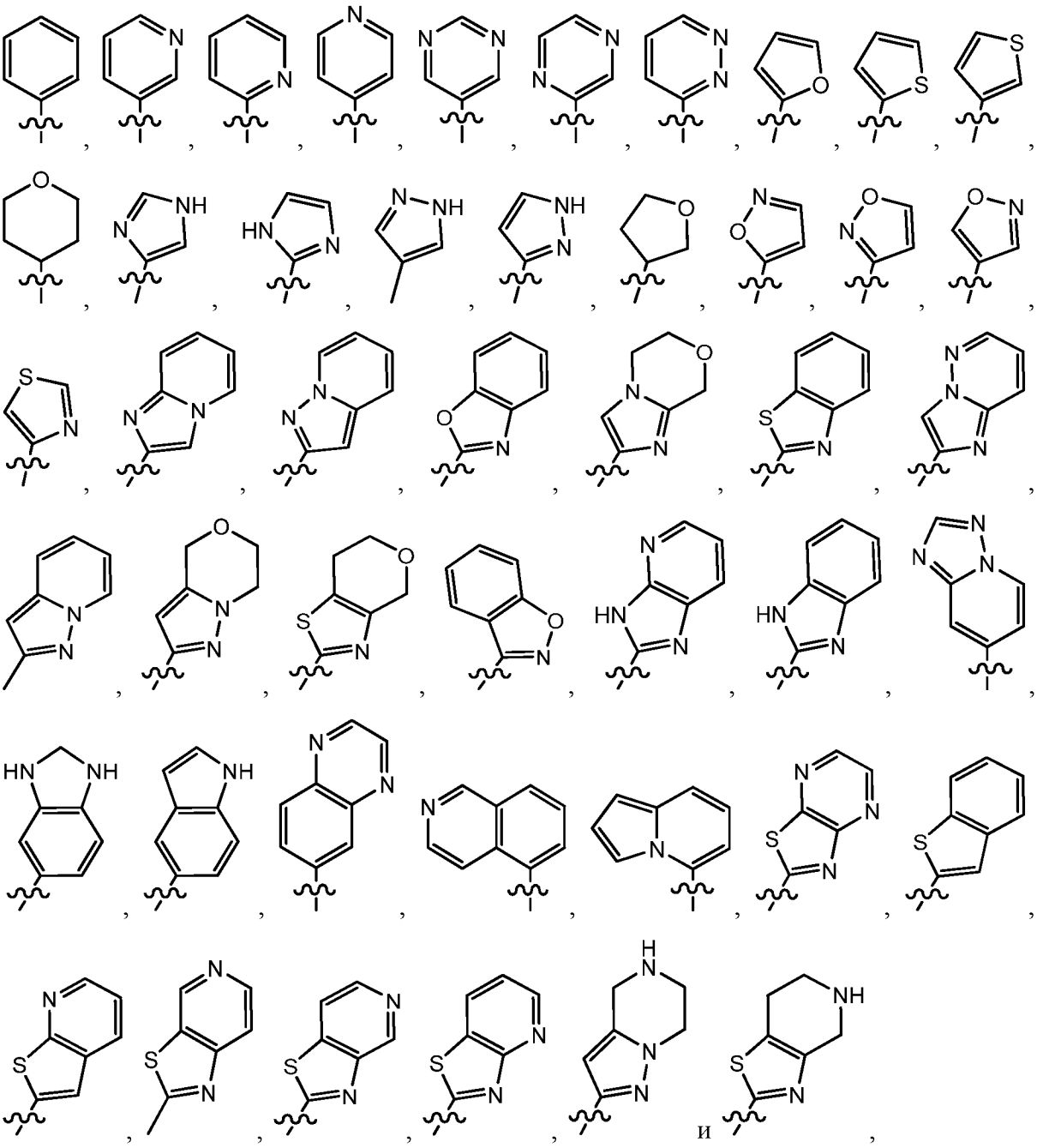


и


,

где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (A), и где изображенные гетероциклы могут быть необязательно замещены одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из


и

где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (A), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкенила, C_{3-7}циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-7}циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила и гетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил и гетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо

выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{1-6}алкенила, арилгетероC_{1-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила,

арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксил, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями,

выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -$N(CH_3)_2$; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -$N(CH_3)_2$;

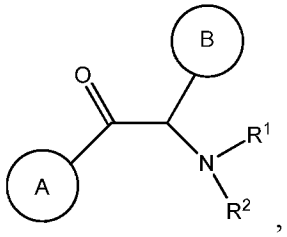
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, C_{3-7}циклоалкила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH_2;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен C_{1-6}алкилом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-C_{1-6}алкилом, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH_2;

и их изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам.

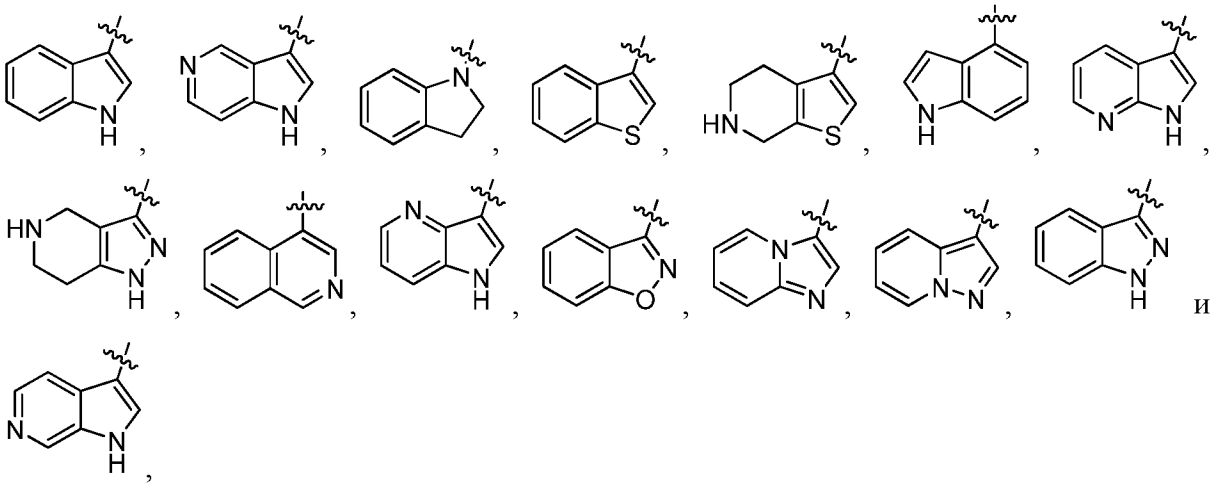
Один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (A) для применения при предупреждении или лечении флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека, предпочтительно, инфекции вирусом денге или вирусом желтой лихорадки



(A)

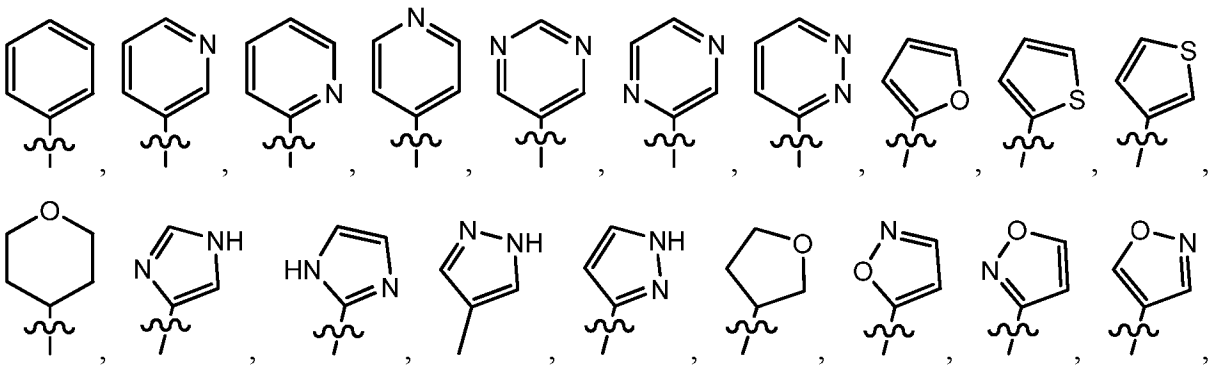
где

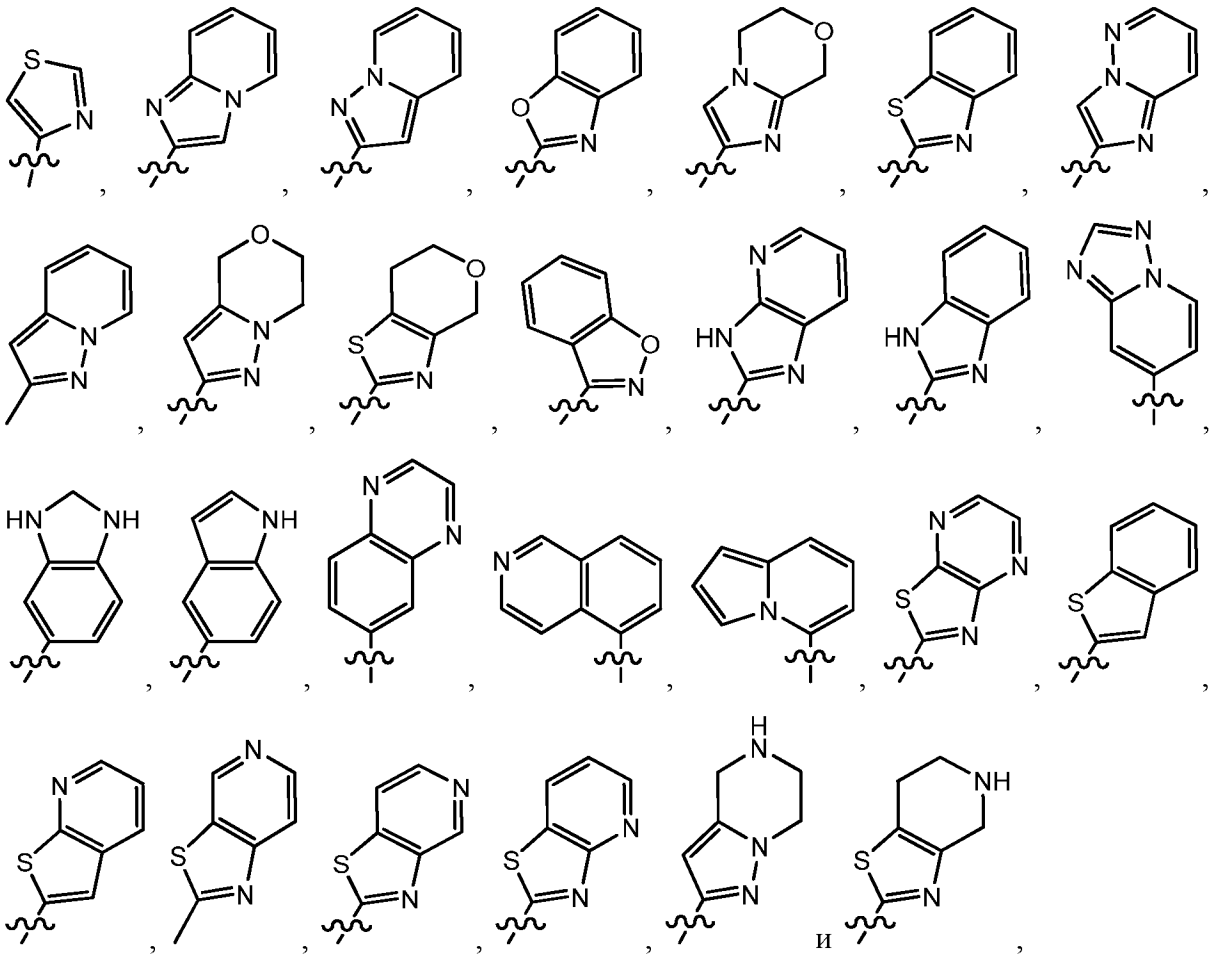
- цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним, двумя или тремя Z^1; предпочтительно, цикл A представляет собой гетероцикл, необязательно замещенный одним или двумя Z^1; более предпочтительно цикл A представляет собой гетероцикл, выбранный из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (A), и где изображенные гетероциклы могут быть необязательно замещены одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из





где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (A), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкенила, C_{3-7}циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-7}циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил,

арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила и гетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил и гетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}-

$_6$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2$C$_{1-4}$алкила и –O-C$_{1-6}$алкила; предпочтительно, указанные C$_{1-6}$алкил, гетероС$_{1-6}$алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C$_{1-6}$алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$алкила, -NH_2, -$NHCH_3$, -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2$C$_{1-4}$алкила и –O-C$_{1-6}$алкила; более предпочтительно, указанные C$_{1-6}$алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2$C$_{1-4}$алкила и –O-C$_{1-6}$алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, арила, гетероцикла, арилС$_{1-6}$алкила, арилС$_{2-6}$алкенила, арилС$_{2-6}$алкинила, арилгетероС$_{1-6}$алкила, арилгетероС$_{1-6}$алкенила, арилгетероС$_{1-6}$алкинила, гетероцикл-C$_{1-6}$алкила, гетероцикл-C$_{2-6}$алкенила, гетероцикл-C$_{2-6}$алкинила, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкила, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенила и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C$_{1-6}$алкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C$_{1-6}$алкила, арила и гетероцикл-C$_{1-6}$алкила;

где указанные C$_{1-6}$алкил, C$_{2-6}$алкенил, C$_{2-6}$алкинил, гетероС$_{1-6}$алкил, гетероС$_{2-6}$алкенил, гетероС$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилС$_{1-6}$алкил, арилС$_{2-6}$алкенил, арилС$_{2-6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-C$_{1-6}$алкил, гетероцикл-C$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-C$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C$_{1-6}$алкила, C$_{2-6}$алкенила, C$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C$_{1-6}$алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные C$_{1-6}$алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C$_{1-6}$алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C$_{1-6}$алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2$C$_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C$_{1-4}$алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более

предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N(CH_3)$_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH, -NH_2 и -N(CH_3)$_2$; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -N(CH_3)$_2$; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -N(CH_3)$_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, C_{3-7}циклоалкила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

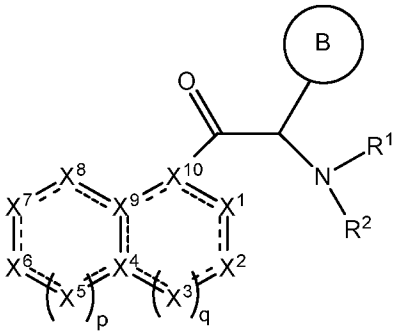
где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}-

$_6$алкенил, гетероС$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилС$_{1-6}$алкил, арилС$_{2-6}$алкенил, арилС$_{2-6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-С$_{1-6}$алкил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-С$_{1-6}$алкила, -OCF$_3$, циано, нитро или -NH$_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен С$_{1-6}$алкилом, С$_{2-6}$алкенилом, С$_{2-6}$алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-С$_{1-6}$алкилом, -OCF$_3$, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH$_2$;

и их изомерам (в частности, стереоизомерам или таутомерам), сольватам, солям (в частности, фармацевтически приемлемым солям) или пролекарствам.

Согласно конкретному варианту осуществления этого аспекта настоящего изобретения соединения характеризуются структурной формулой (B)



,

(B)

где цикл B, R^1, R^2, Z^1, Z^2, Z^3, Z^4 и Z^5 такие же, как определены в любом из вариантов осуществления с формулой (A), и

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- X^{10} выбран из C, CH и N; при этом минимум 5 из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C или CH;

- p равно 0, 1 или 2;

- q равно 0, 1 или 2;

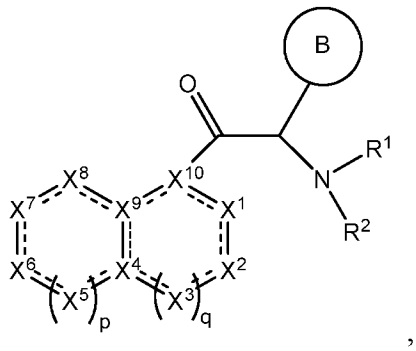
- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, $-S(O)Z^2$, $-S(O)_2Z^3$, $-S(O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, $-C(O)Z^3$, $-C(O)OZ^2$, $-C(O)NZ^4Z^5$, -C(O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила или гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил или гетероциклгетероалкинил может быть незамещен или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(O)OH или NH_2;

и их изомеры (в частности, стереоизомеры или таутомеры), сольваты, соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли) или пролекарства.

Согласно конкретному варианту осуществления этого аспекта настоящего изобретения соединения для применения при предупреждении или лечении флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека для применения в качестве лекарственного препарата или сами по себе характеризуются структурной формулой (B)



,

(B)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную

связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

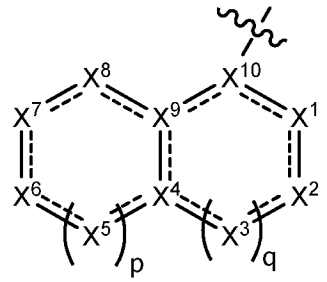
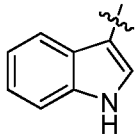
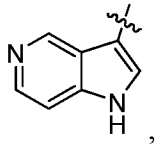
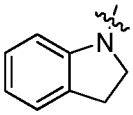
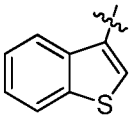
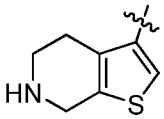
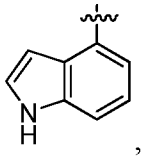
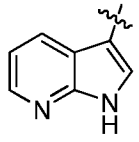
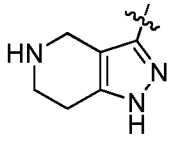
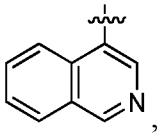
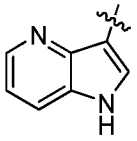
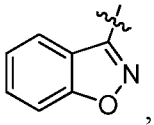
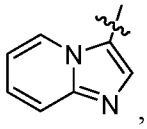
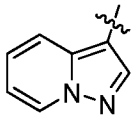
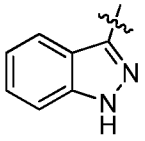
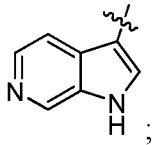
- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- X^{10} выбран из C, CH и N;

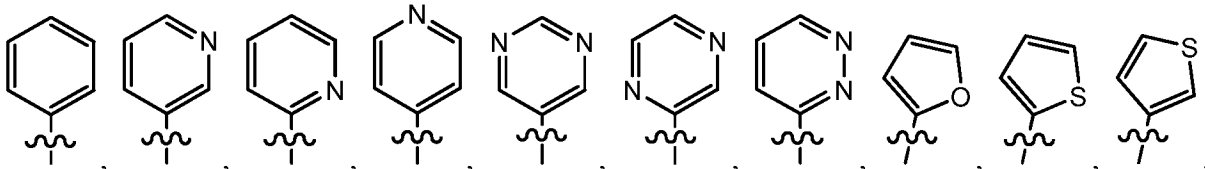
при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^{10} представляет собой гетероатом;

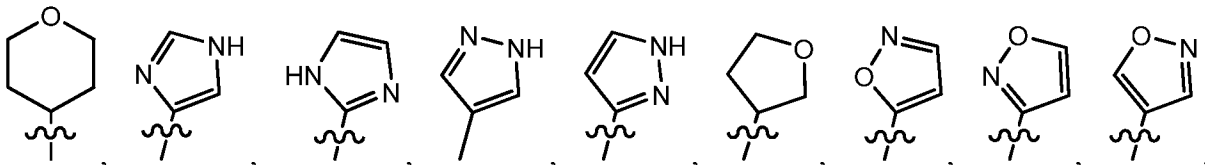
- p равно 0, 1 или 2;

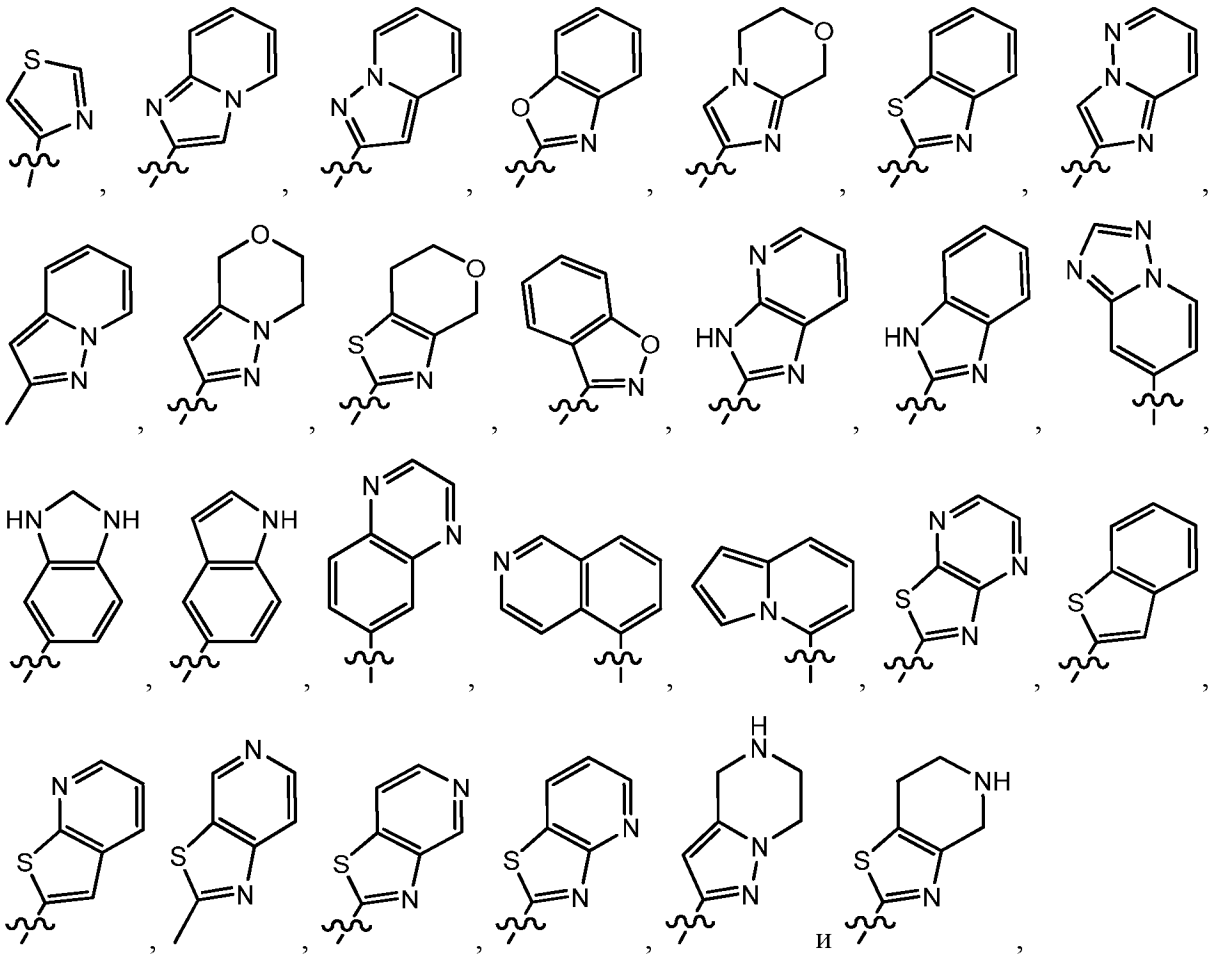
- q равно 0, 1 или 2;

- предпочтительно фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B), где указанный фрагмент необязательно замещен одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из







где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (B), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из алкила, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила; предпочтительно, R^1 выбран из алкила, циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанные алкил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанные алкил, циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3 и алкила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанный алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, трифторметила, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила; предпочтительно, R^4 независимо выбран из водорода, -S(=O)$_2Z^3$, -C(=O)OZ^2, алкила и гетероалкила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(O)Oалкила и -N(CH_3)$_2$, -NH_2, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, –O-алкила;

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила,

сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, гетероалкила, арила, гетероцикла и гетероциклалкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, алкила, гетероалкила, арила, гетероцикла и гетероциклалкила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-алкила; предпочтительно, указанные алкил, гетероалкил, арил, гетероцикл и гетероциклалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-алкила; более предпочтительно, указанные алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из алкила, арила, гетероцикла и гетероциклалкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из алкила, арила и гетероциклалкила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил,

гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные алкил, арил, гетероцикл и гетероциклалкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более предпочтительно, указанные алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-алкила, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила и гетероцикла;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$; предпочтительно, указанные алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила и $-N(CH_3)_2$; более предпочтительно, указанные алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из

алкила и -$N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, арила, циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила и циклоалкила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH_2;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH или -NH_2;

и его изомеры (в частности, стереоизомеры или таутомеры), сольваты, соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли) или пролекарства;

при условии, что само по себе соединение формулы (B) не представляет собой:

– N-(5-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-2-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер 1294288-37-1);

– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)бензолсульфонамид (CAS-номер 1211427-21-2);

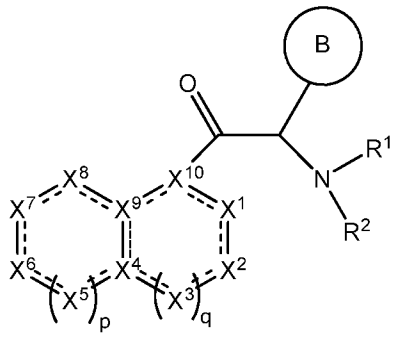
– 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1090733-87-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон (CAS-номер 875860-58-5) или

– 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-

фенилэтанон (CAS-номер 920816-95-1).

Согласно конкретному варианту осуществления этого аспекта настоящего изобретения соединения для применения при предупреждении или лечении флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека для применения в качестве лекарственного препарата или сами по себе характеризуются структурой формулы (B)



,

(B)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

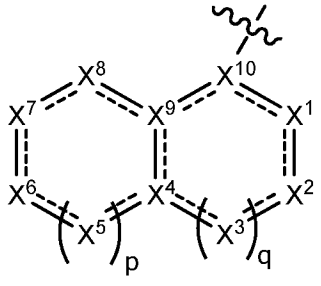
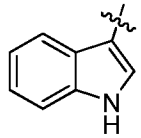
- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

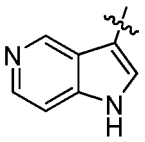
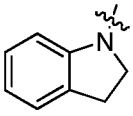
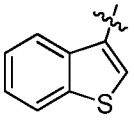
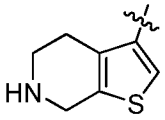
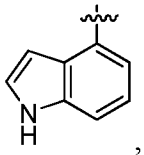
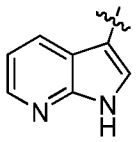
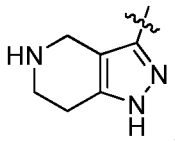
- X^{10} выбран из C, CH и N;

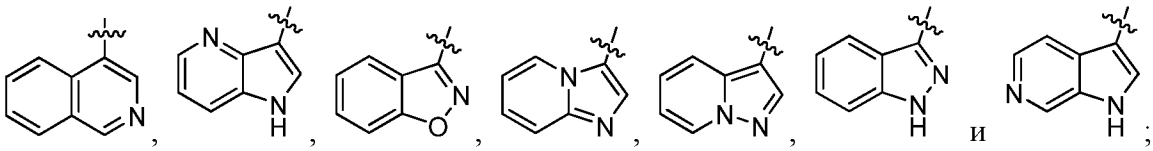
при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^{10} представляет собой гетероатом;

- p равно 0, 1 или 2;

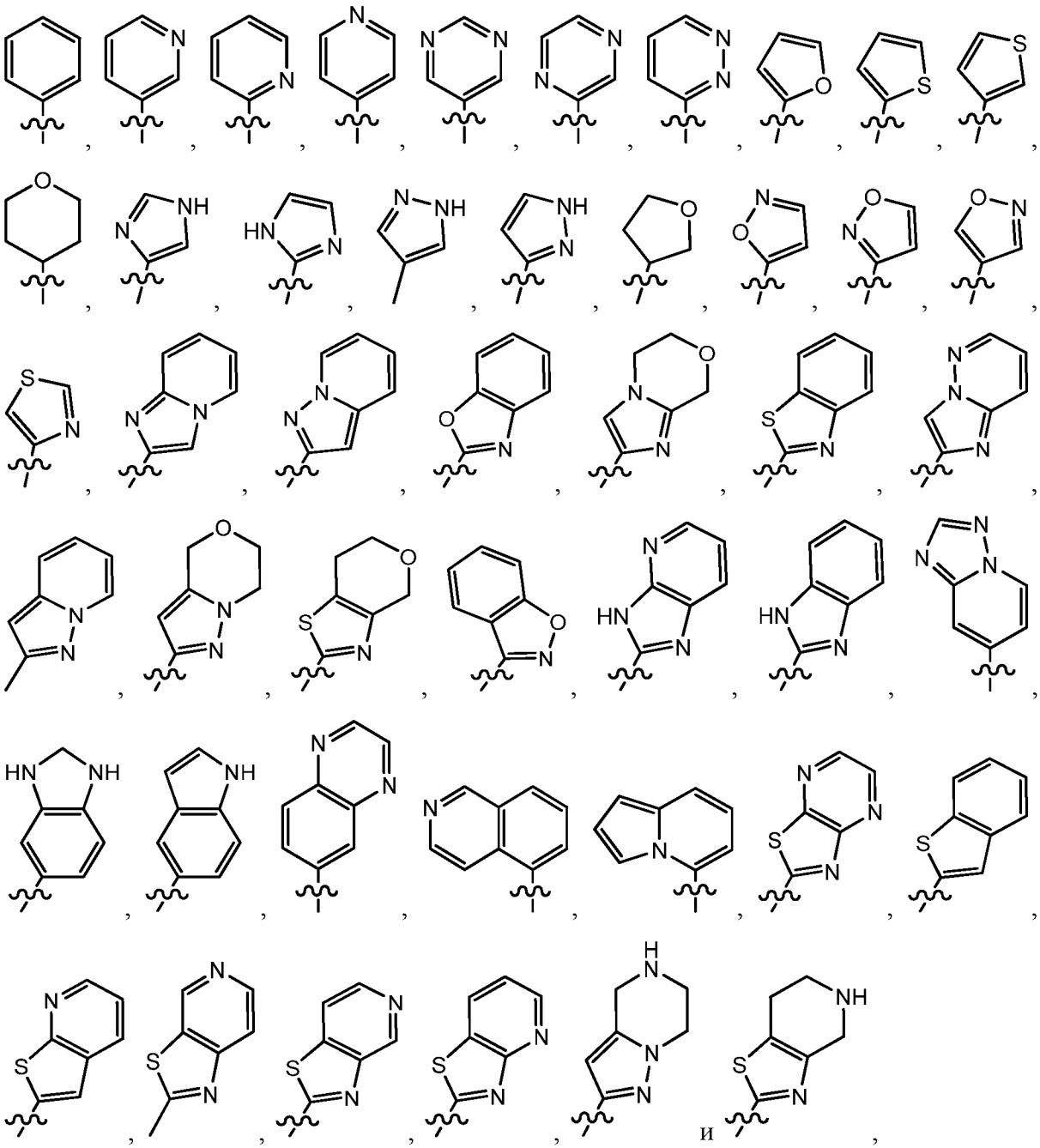
- q равно 0, 1 или 2;

- предпочтительно фрагмент  выбран из  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,


; где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B), где указанный фрагмент необязательно замещен одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода

основной формулы (B), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкенила, C_{3-7}циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-7}циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила и гетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3 и C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил и гетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, трифторметила, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^4 независимо выбран из водорода, -S(=O)$_2Z^3$, -C(=O)OZ^2, C_{1-6}алкила и гетероC_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}-

$_6$алкенил, гетероС$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилС$_{1-6}$алкил, арилС$_{2-6}$алкенил, арилС$_{2-6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-С$_{1-6}$алкил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =О, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF$_3$, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(O)OC$_{1-6}$алкила и -N(CH$_3$)$_2$, -NH$_2$, -NH-C(=O)O-С$_{1-4}$алкила, –О-С$_{1-6}$алкила;

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2$NZ^4Z^5, трифторметила, трифторметокси, нитро, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, арила, гетероцикла, арилС$_{1-6}$алкила, арилС$_{2-6}$алкенила, арилС$_{2-6}$алкинила, арилгетероС$_{1-6}$алкила, арилгетероС$_{2-6}$алкенила, арилгетероС$_{2-6}$алкинила, гетероцикл-С$_{1-6}$алкила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинила, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкила, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенила и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2$NZ^4Z^5, трифторметила, трифторметокси, нитро, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, С$_{1-6}$алкила, гетероС$_{1-6}$алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-С$_{1-6}$алкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2$NZ^4Z^5, трифторметила, трифторметокси, -NZ^4Z^5, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, С$_{1-6}$алкила, гетероС$_{1-6}$алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-С$_{1-6}$алкила;

и где указанные С$_{1-6}$алкил, С$_{2-6}$алкенил, С$_{2-6}$алкинил, гетероС$_{1-6}$алкил, гетероС$_{2-6}$алкенил, гетероС$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилС$_{1-6}$алкил, арилС$_{2-6}$алкенил, арилС$_{2-6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-С$_{1-6}$алкил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями,

выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{1-6}алкенила, арилгетероC_{1-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -

NH_2 и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, $-O-C_{1-6}$алкила, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-O-C_{1-6}$алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$; более предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, C_{3-7}циклоалкила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-C_{1-6}алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен C_{1-6}алкилом, C_{2-6}алкенилом, C_{2-6}алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-C_{1-6}алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH или $-NH_2$;

и их изомеры (в частности, стереоизомеры или таутомеры), сольваты, соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли) или пролекарства;

при условии, что само по себе соединение формулы (B) не представляет собой:

– N-(5-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-2-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер 1294288-37-1);

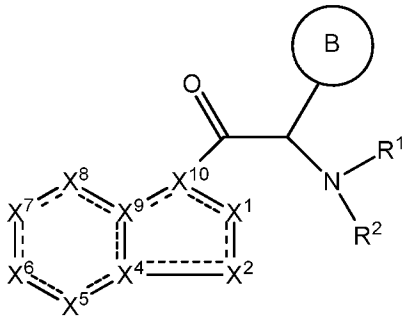
– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)бензолсульфонамид (CAS-номер 1211427-21-2);

– 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1090733-87-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон (CAS-номер 875860-58-5) или

– 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 920816-95-1).

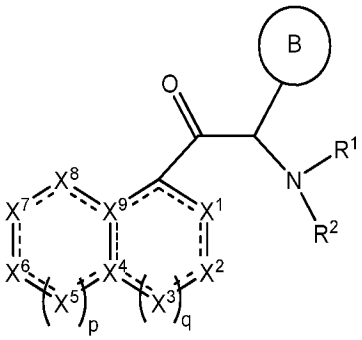
Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (C)



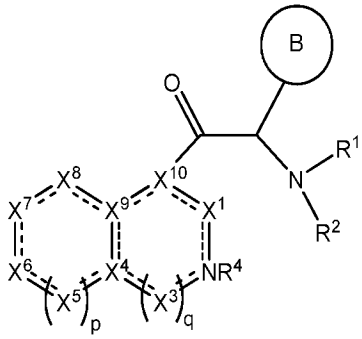
(C)

где цикл B, R^1, R^2, пунктирные линии, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 и X^{10} такие же, как определены в любом из вариантов осуществления с формулой (A) и (B).

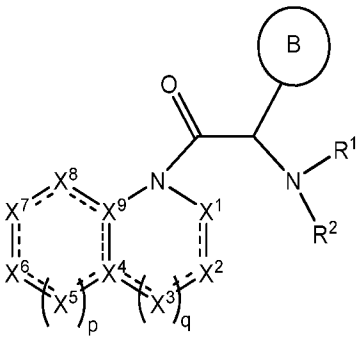
Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (D), (D1), (D2), (D3), (D4) или (D5)



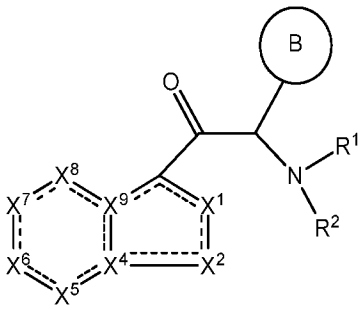
(D)



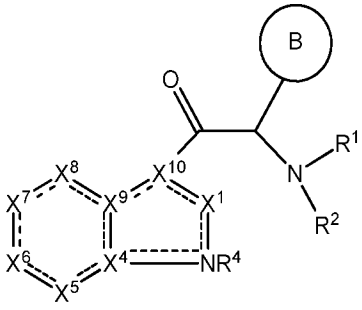
(D1)



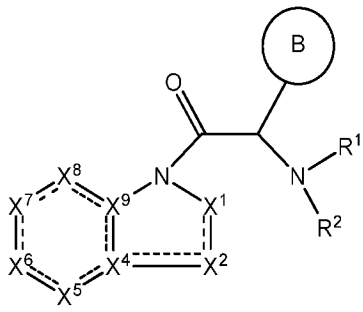
(D2)



(D3)



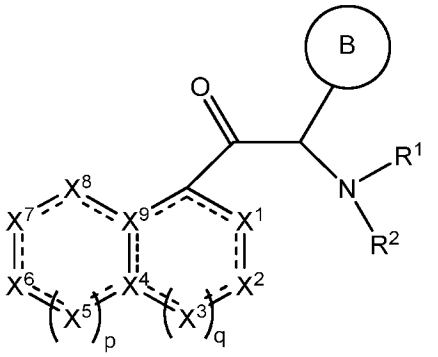
(D4)



(D5)

где цикл B, R^1, R^2, пунктирные линии, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 и X^{10} такие же, как определены в любом из вариантов осуществления с формулой (A) и (B).

Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (D)



(D)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

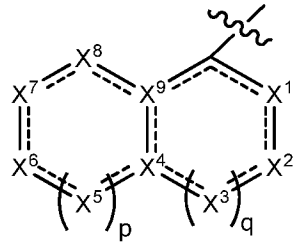
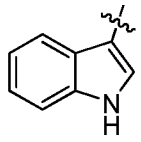
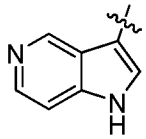
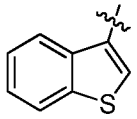
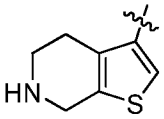
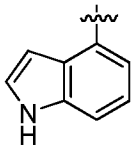
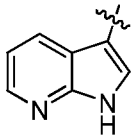
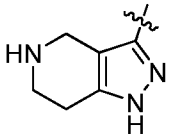
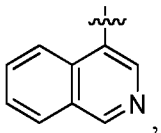
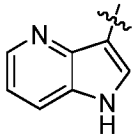
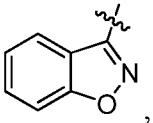
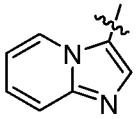
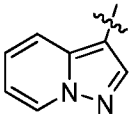
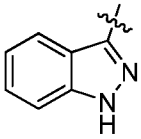
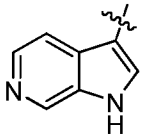
- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

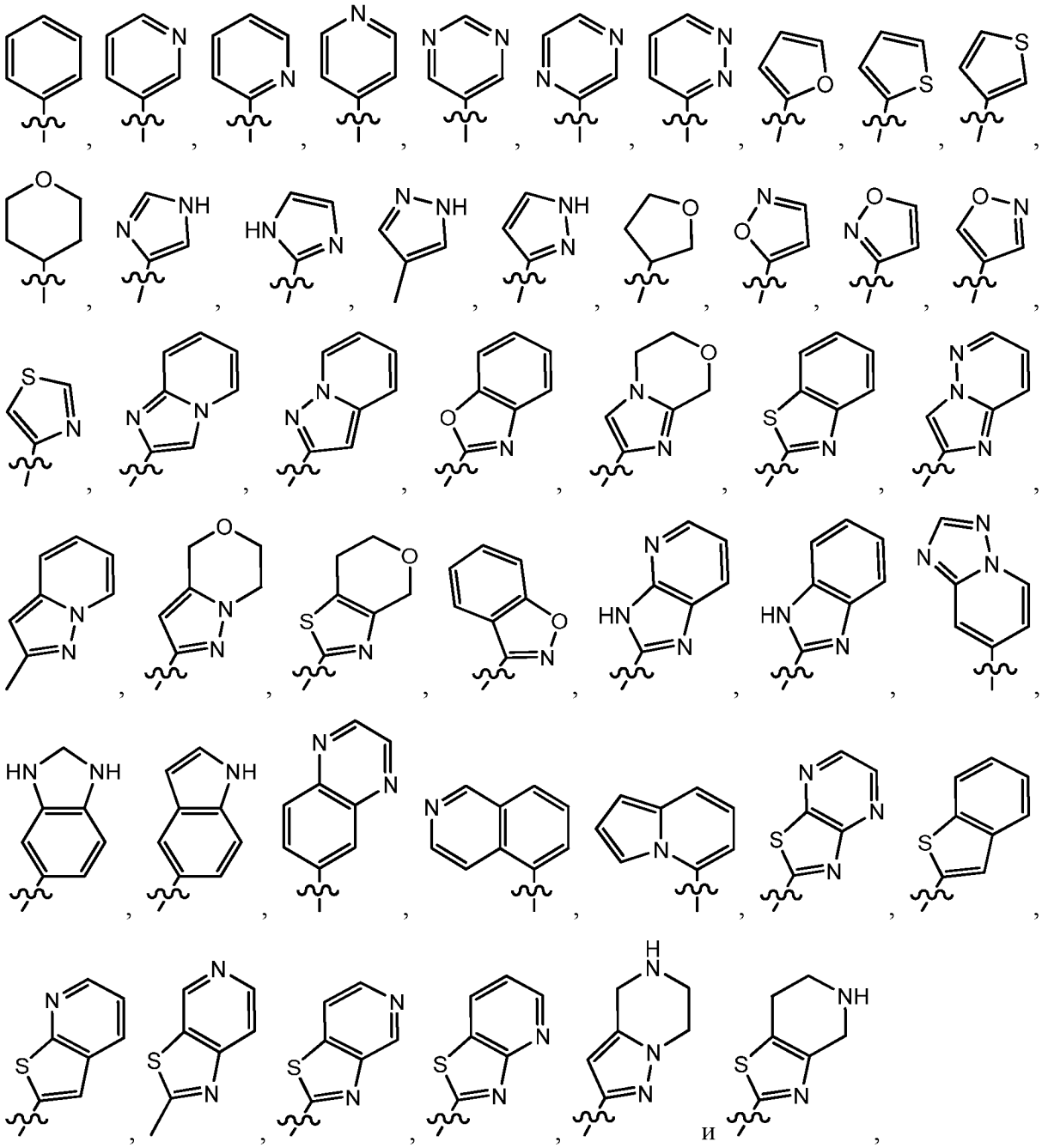
при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^9 выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^9 представляет собой гетероатом;

- p равно 0, 1 или 2;

- q равно 0, 1 или 2;

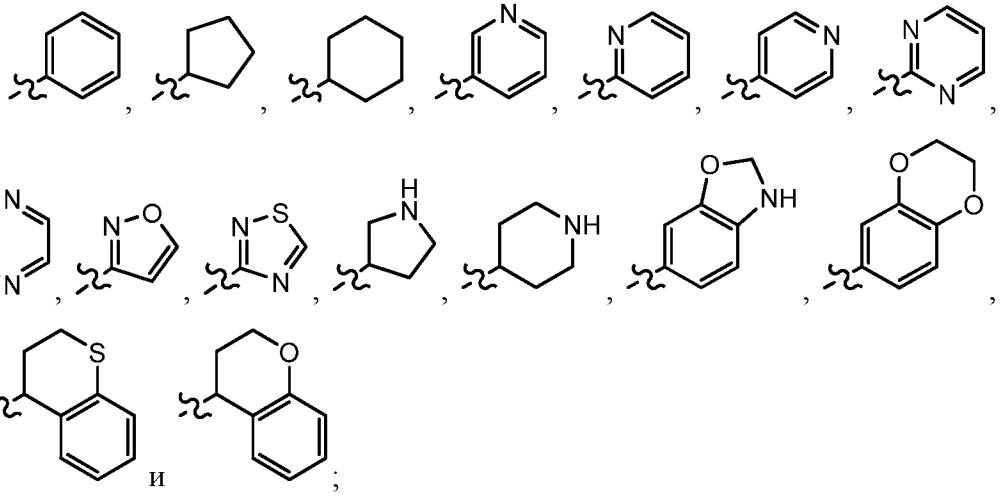
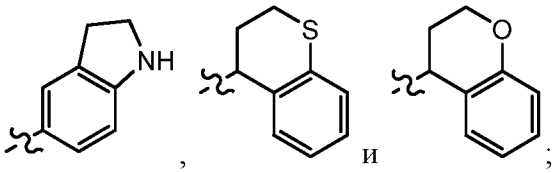
- предпочтительно фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где указанный фрагмент необязательно замещен одним или двумя Z^1;

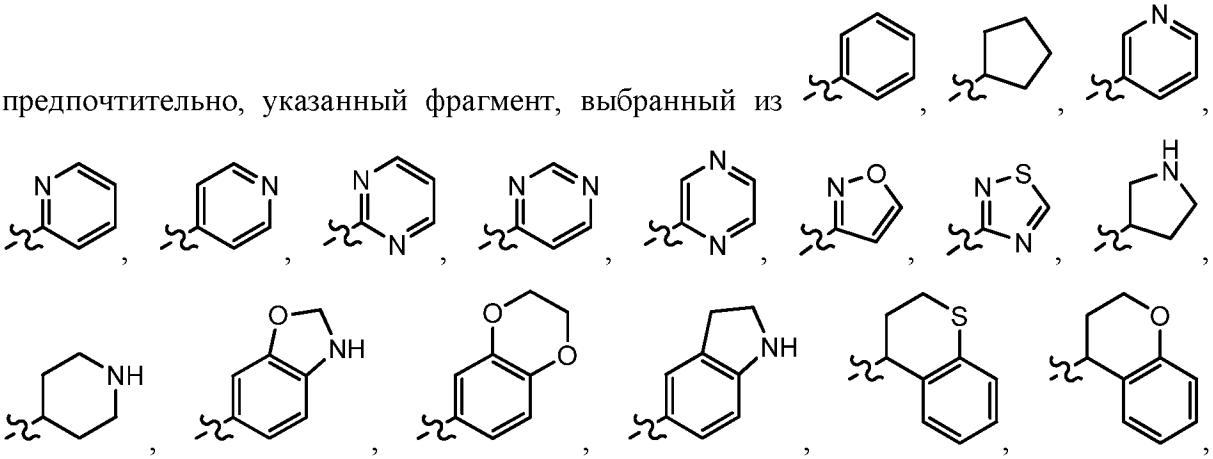
- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; предпочтительно, цикл B выбран из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (A), и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, C_{3-7}циклоалкенила, C_{3-7}циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, R^1 выбран из C_{1-6}алкила, C_{3-7}циклоалкила, арила,

гетероцикла; более предпочтительно, R^1 представляет собой C_{1-6}алкил или фрагмент, выбранный из  , и  ;

и где указанный C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, C_{3-7}циклоалкенил, C_{3-7}циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; предпочтительно, указанный C_{1-6}алкил, C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b}; более предпочтительно, указанный фрагмент, выбранный из  , необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1b};

- Z^{1b} выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла;

и где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH,, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила,

гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила и гетероС$_{2-6}$алкинила; предпочтительно, R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3 и С$_{1-6}$алкила;

и где указанные С$_{1-6}$алкил, С$_{2-6}$алкенил, С$_{2-6}$алкинил, гетероС$_{1-6}$алкил, гетероС$_{2-6}$алкенил и гетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c}; предпочтительно, указанный С$_{1-6}$алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, трифторметила, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, арила, гетероцикла, арилС$_{1-6}$алкила, арилС$_{2-6}$алкенила, арилС$_{2-6}$алкинила, арилгетероС$_{1-6}$алкила, арилгетероС$_{2-6}$алкенила, арилгетероС$_{2-6}$алкинила, гетероцикл-С$_{1-6}$алкила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинила, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкила, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенила и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинила; предпочтительно, R^4 независимо выбран из водорода, -S(=O)$_2Z^3$, -C(=O)OZ^2, С$_{1-6}$алкила и гетероС$_{1-6}$алкила;

и где указанные С$_{1-6}$алкил, С$_{2-6}$алкенил, С$_{2-6}$алкинил, гетероС$_{1-6}$алкил, гетероС$_{2-6}$алкенил, гетероС$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилС$_{1-6}$алкил, арилС$_{2-6}$алкенил, арилС$_{2-6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-С$_{1-6}$алкил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(O)OС$_{1-6}$алкила и -N(CH_3)$_2$, -NH_2, -NH-C(=O)O-С$_{1-4}$алкила, –O-С$_{1-6}$алкила; предпочтительно, указанный С$_{1-6}$алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из -C(=O)OH, -C(O)OС$_{1-6}$алкила и -N(CH_3)$_2$, -NH_2, -NH-C(=O)O-С$_{1-4}$алкила, –O-С$_{1-6}$алкила;

- каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -SZ^2, =S, -S(=O)Z^2, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, -NZ^4Z^5, -NZ^4S(=O)$_2Z^2$, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, -NZ^4C(=O)NZ^4Z^5, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, арила, гетероцикла, арилС$_{1-6}$алкила, арилС$_{2-6}$-

$_{6}$алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$, $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-

$_{6}$алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{1-6}алкенила, арилгетероC_{1-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила; более предпочтительно, Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}алкинил, арилгетероC_{1-6}алкил, арилгетероC_{2-6}алкенил, арилгетероC_{2-6}алкинил, гетероцикл-C_{1-6}алкил, гетероцикл-C_{2-6}алкенил, гетероцикл-C_{2-6}алкинил, гетероциклгетероC_{1-6}алкил, гетероциклгетероC_{2-6}алкенил и гетероциклгетероC_{2-6}алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила; более предпочтительно, указанные C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -N$(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, C_{2-6}алкенила, C_{2-6}алкинила, гетероC_{1-6}алкила, гетероC_{2-6}алкенила, гетероC_{2-6}алкинила, арила, гетероцикла, арилC_{1-6}алкила, арилC_{2-6}алкенила, арилC_{2-6}алкинила, арилгетероC_{1-6}алкила, арилгетероC_{2-6}алкенила, арилгетероC_{2-6}алкинила, гетероцикл-C_{1-6}алкила, гетероцикл-C_{2-6}алкенила, гетероцикл-C_{2-6}алкинила, гетероциклгетероC_{1-6}алкила, гетероциклгетероC_{2-6}алкенила и гетероциклгетероC_{2-6}алкинила; предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла; более предпочтительно, Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанные C_{1-6}алкил, C_{2-6}алкенил, C_{2-6}алкинил, гетероC_{1-6}алкил, гетероC_{2-6}алкенил, гетероC_{2-6}алкинил, арил, гетероцикл, арилC_{1-6}алкил, арилC_{2-6}алкенил, арилC_{2-6}-

$_{6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-С$_{1-6}$алкил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =О, галогена, -SH, =S, трифторметила, -О-С$_{1-6}$алкила, -OCF$_3$, циано, нитро, -С(=О)ОН, -NH$_2$ и -N(CH$_3$)$_2$; предпочтительно, указанные С$_{1-6}$алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила и -N(CH$_3$)$_2$; более предпочтительно, указанные С$_{1-6}$алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила и -N(CH$_3$)$_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гетероС$_{1-6}$алкила, гетероС$_{2-6}$алкенила, гетероС$_{2-6}$алкинила, арила, С$_{3-7}$циклоалкила, гетероцикла, арилС$_{1-6}$алкила, арилС$_{2-6}$алкенила, арилС$_{2-6}$алкинила, арилгетероС$_{1-6}$алкила, арилгетероС$_{2-6}$алкенила, арилгетероС$_{2-6}$алкинила, гетероцикл-С$_{1-6}$алкила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенила, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинила, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкила, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенила и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинила; предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, С$_{1-6}$алкила, арила, С$_{3-7}$циклоалкила и гетероцикла; более предпочтительно, каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, С$_{1-6}$алкила и С$_{3-7}$циклоалкила;

где указанные С$_{1-6}$алкил, С$_{2-6}$алкенил, С$_{2-6}$алкинил, гетероС$_{1-6}$алкил, гетероС$_{2-6}$алкенил, гетероС$_{2-6}$алкинил, арил, гетероцикл, арилС$_{1-6}$алкил, арилС$_{2-6}$алкенил, арилС$_{2-6}$алкинил, арилгетероС$_{1-6}$алкил, арилгетероС$_{2-6}$алкенил, арилгетероС$_{2-6}$алкинил, гетероцикл-С$_{1-6}$алкил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкенил, гетероцикл-С$_{2-6}$алкинил, гетероциклгетероС$_{1-6}$алкил, гетероциклгетероС$_{2-6}$алкенил и гетероциклгетероС$_{2-6}$алкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из С$_{1-6}$алкила, С$_{2-6}$алкенила, С$_{2-6}$алкинила, гидроксила, =О, галогена, -SH, =S, трифторметила, -О-С$_{1-6}$алкила, -OCF$_3$, циано, нитро или -NH$_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен С$_{1-6}$алкилом, С$_{2-6}$алкенилом, С$_{2-6}$алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -О-С$_{1-6}$алкилом, -OCF$_3$, циано, нитро, -С(=О)ОН или -NH$_2$;

и их изомеры (в частности, стереоизомеры или таутомеры), сольваты, соли (в частности, фармацевтически приемлемые соли) или пролекарства;

при условии, что соединение формулы (D) не представляет собой:

– N-(5-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-2-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер 1294288-37-1);

– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)бензолсульфонамид (CAS-номер 1211427-21-2);

– 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1090733-87-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон (CAS-номер 875860-58-5) или

– 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 920816-95-1).

Согласно одному варианту осуществления само по себе соединение по настоящему изобретению не является одним из следующего:

– N-(5-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-2-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер 1294288-37-1);

– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)бензолсульфонамид (CAS-номер 1211427-21-2);

– 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1090733-87-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон (CAS-номер 875860-58-5) или

– 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 920816-95-1).

Согласно другому варианту осуществления само по себе соединение по настоящему изобретению не является одним из следующего:

– 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1296377-78-0);

– N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-метил-пропанамид (CAS-номер 1294813-77-6);

– N-[4-[[2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]-ацетамид (CAS-номер 1287503-18-7);

– 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-этанон (CAS-номер 1287040-60-1);

– 2-[(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)амино]-1-(7-этил-1H-индол-3-

ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1286579-37-0);

– 3,4-дигидро-6-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2(1H)-хинолинон (CAS-номер 1277962-26-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(мета-толиламино)этанон (CAS-номер 1252467-88-1);

– 2-(4-этокси-3-(гидроксиметил)фениламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1241127-58-1);

– 2-[(1-ацетил-4-пиперидинил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1210169-39-3);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(6-метокси-3-пиридинил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1181884-55-8);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1134766-19-0);

– 3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 1062257-51-5);

– N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2,2-диметил-пропанамид (CAS-номер 1062132-16-4);

– N-[3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1030735-63-7);

– 2-[(3,5-диметоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1030232-46-2);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(фениламино)-этанон (CAS-номер 1030214-83-5);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[[6-(4-морфолинил)-3-пиридинил]амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1030212-41-9);

– 2-(3-(дифторметокси)-4-метоксифениламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1015662-06-2);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-этанон (CAS-номер 1014535-82-0);

– 2-[(4-фторфенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1014493-63-0);

– 2-[(4-этокси-3-метоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1014422-80-0);

– N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1013712-88-3);

– 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-[[3-(гидроксиметил)фенил]амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1012956-97-6);

– N-[2-хлор-4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1011120-58-3);

– 1-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 1011119-79-1);

– N-циклопропил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 1011113-94-2);

– 2-[(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 949443-90-7);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(1-пропил-4-пиперидинил)амино]-этанон (CAS-номер 941047-24-1);

– 2-(циклопентиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 931079-25-3);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(4-метилфенил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 931016-79-4);

– 2-(циклопропиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 931000-99-6);

– 1-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 924713-83-7**);**

– 2-[(3,4-дигидро-2H-1-бензотиопиран-4-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 924713-60-0**);**

– 2-[(3,4-диметоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 924712-67-4**);**

– 1-[3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 920952-63-2**);**

– 2-этокси-5-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N,N-диметил-бензолсульфонамид (CAS-номер 920883-17-6);

– 6-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (CAS-номер 920834-07-7);

– 2-[(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-

фенилэтанон (CAS-номер 920819-87-0);

– 3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N-метил-бензамид (CAS-номер 920672-79-3);

– 4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензолацетонитрил (CAS-номер 920669-36-9);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(4-метоксифенил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 920601-77-0);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-иламино)этанон (CAS-номер 878619-92-2);

– N-циклопропил-3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 878577-28-7);

– 2-[[3-(гидроксиметил)фенил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 875166-36-2);

– 2-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 874669-99-5);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-2-фенилэтанон;

– N-(4-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)фенил)изобутирамид;

– 2-((бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 3-(3-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)пропил)-1,3-диазаспиро[4,4]нонан-2,4-дион;

– 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-3-ил)метиламино)-2-фенилэтанон;

– 3-(3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)пропил)-1,3-диазаспиро[4,4]нонан-2,4-дион;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(2,3,4-триметоксибензил)амино)-2-фенилэтанон;

– 2-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-N-(3,4-дифторфенил)ацетамид;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(морфолино(фенил)метиламино)-2-фенилэтанон;

– 2-(4-(диметиламино)бензиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-(2-(фуран-2-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он;

– 2-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-((2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)(метил)амино)-N-(4-метоксифенил)ацетамид;

– 2-(2-(2-фторфенокси)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-((2,3-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-((3,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(2-(тиофен-2-ил)этиламино)этанон;

– 2-(1-(фуран-2-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(2-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(тиофен-2-илметил)амино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)этанон;

– 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(3-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;

– 2-(2-(диметиламино)-1-фенилэтиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(тиофен-3-илметил)амино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(1-(тиофен-2-ил)этиламино)этанон;

– 2-(3,4-диметоксифенэтиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(1-(2-метоксифенил)этиламино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(4-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-2-илметиламино)этанон;

– 2-(бензиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-(фуран-2-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-N-(2,6-диметилфенил)ацетамид;

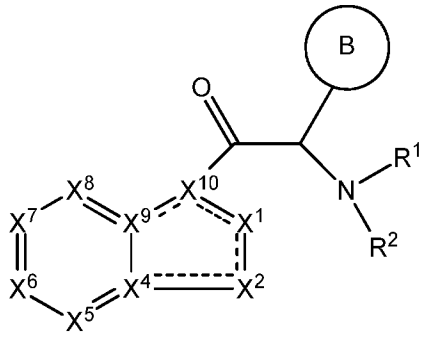
– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон;

– 2-((2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

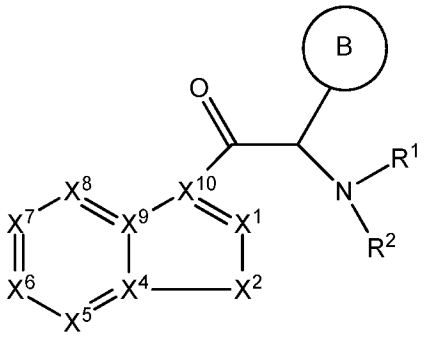
– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(тиофен-2-илметиламино)этанон; или

– 2-(фуран-2-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон.

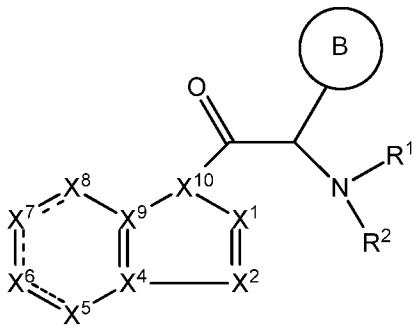
Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (E), (E1) или (E2)



(E)



(E1)

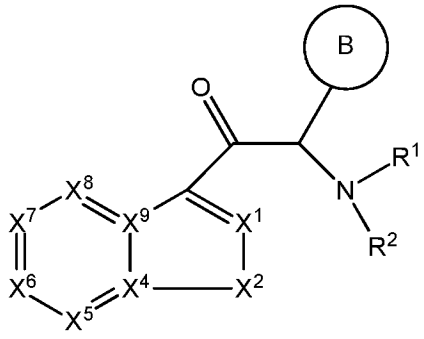


,

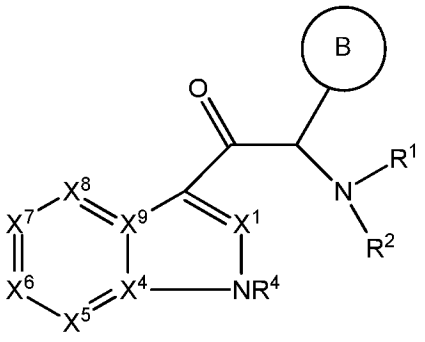
(E2)

где цикл B, R^1, R^2, пунктирные линии, X^1, X^2, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 и X^{10} такие же, как определены в любом из вариантов осуществления с формулой (A) и (B).

Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (F) или (F1)



(F)



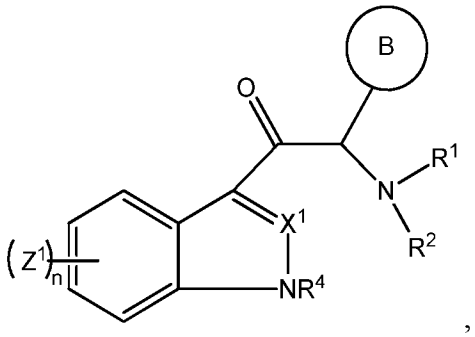
,

(F1)

где цикл B, R^1, R^2, пунктирные линии, X^1, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9 и Z^4 такие же,

как определены в любом из вариантов осуществления с формулой (A) и (B).

Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (G)

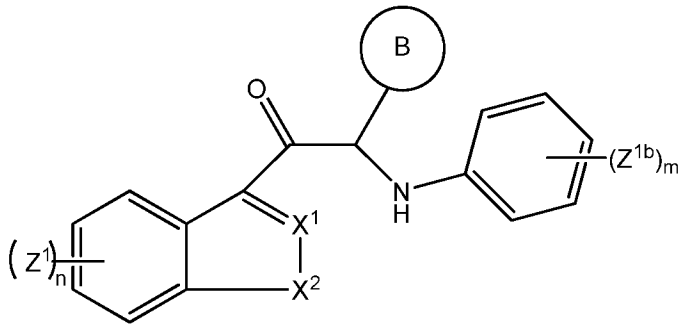


,

(G)

где цикл B, R^1, R^2, X^1, Z^1 и R^4 такие же, как определены в любом из вариантов осуществления с формулой (A) и (B), и где n выбран из 0, 1, 2 и 3.

Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (H)



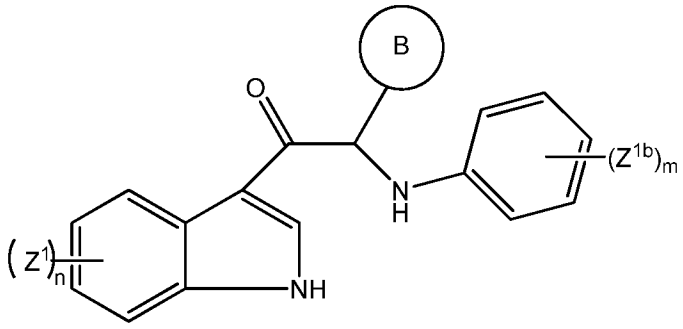
,

(H)

где

- цикл B, независимо каждый Z^1 и независимо каждый Z^{1b} такие же, как описаны в любом из вариантов осуществления, с формулой (A); предпочтительно, Z^{1b} расположен в мета- или пара-положении; предпочтительно, цикл B не представляет собой незамещенный фенил;
- m выбран из 0, 1, 2 и 3;
- n выбран из 0, 1, 2 и 3; и
- X^1 и X^2, таковы, как описано в любом из вариантов осуществления, с формулой (B).

Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (I)

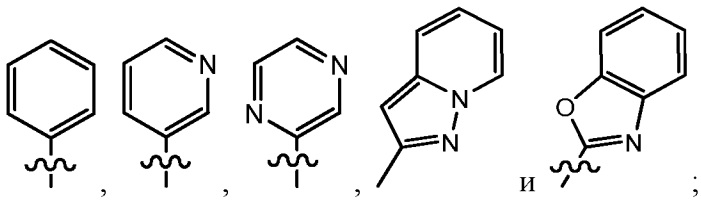


,

(I)

где

- цикл B, независимо каждый Z^1 и независимо каждый Z^{1b}, такие же, как описаны в любом из вариантов осуществления, с формулой (A);

- предпочтительно, цикл B выбран из арила и гетероарила; более предпочтительно, цикл B выбран из 

, , , и ;

где указанный арил, гетероарил и изображенные циклы необязательно могут быть замещены галогеном, $C_{1\text{-}4}$алкилом или $C_{1\text{-}4}$алкокси; более предпочтительно, указанный арил замещен галогеном, $C_{1\text{-}4}$алкилом или $C_{1\text{-}4}$алкокси;

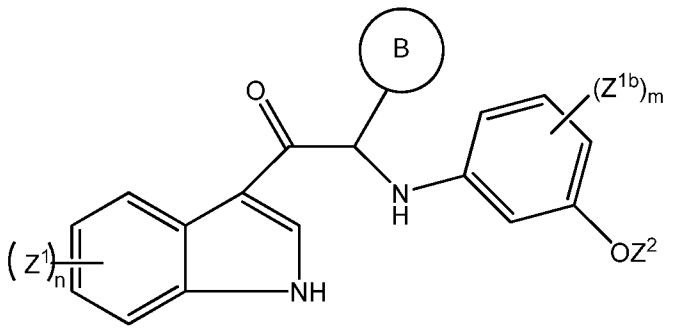
- предпочтительно, Z^1 представляет собой водород, галоген или $C_{1\text{-}4}$алкил;

- предпочтительно, Z^{1b} представляет собой $C_{1\text{-}4}$алкокси, $-OCH_2CH_2OH$, водород, $-CH_2\text{-}OH$;

- m выбран из 0, 1, 2 и 3; предпочтительно, m выбран из 1 и 2;

- n выбран из 0, 1, 2 и 3; предпочтительно, n выбран из 0 и 1.

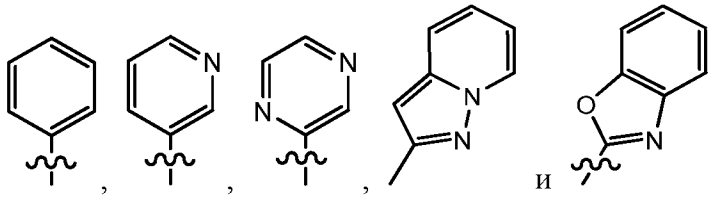
Согласно другому конкретному варианту осуществления соединения характеризуются структурной формулой (J)



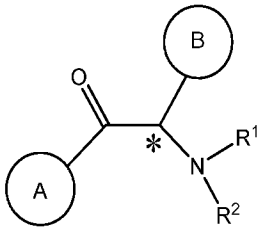
,

(J)

где

- Z^1 представляет собой водород, галоген или C_{1-4}алкил;
- n выбран из 0 и 1;
- цикл B представляет собой арил и гетероарил; более предпочтительно цикл B выбран из  ; где указанный арил, гетероарил и изображенные циклы необязательно могут быть замещены галогеном, C_{1-4}алкилом или C_{1-4}алкокси; более предпочтительно, указанный арил замещен галогеном, C_{1-4}алкилом или C_{1-4}алкокси;
- Z^{1b} представляет собой C_{1-4}алкокси, $-OCH_2CH_2OH$, $-CH_2-OH$;
- m выбран из 0 и 1; и
- Z^2 представляет собой C_{1-4}алкил.

Соединения по настоящему изобретению имеют по меньшей мере один центр асимметрии при атоме углерода, замещенном циклом B, как показано ниже при помощи звездочки в формуле (A). Этот центр асимметрии может возникать в его R или S конфигурации. Согласно одному предпочтительному варианту осуществления указанный центр асимметрии находится в R конфигурации. Согласно другому предпочтительному варианту осуществления указанный центр асимметрии находится в S конфигурации.



Согласно конкретному варианту осуществления цикл A представляет собой гетероарил, который может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^1. Согласно другому конкретному варианту осуществления цикл A выбран из незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^1 индолила, бензотиенила, пирролопиридинила, пиридинимидазолила, индазолила, тетрагидропиридинтиенила, пиразолепиридинила и индолинила. Согласно более конкретному варианту осуществления цикл A выбран из незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^1 индолила и индолинила. Еще более конкретно, цикл A выбран из

незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^1 индол-3-ила и индолин-1-ила.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения цикл A не выбран из индолил-1-ила.

Согласно другому конкретному варианту осуществления цикл B выбран из незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1a} фенила, пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила, оксазолила, имидазолила, тиазолила, изоксазолила, пиразолила, изотиазолила, фурала, тиенила, пирролила, бензофуранила, индолила, хинолинила, изохинолинила, бензимидазолила, пиридинимидазолила, пиридинпирролила, пиразолепиридинила, бензпирролила, триазинила, пуринила, хиноксалинила, хиназолинила, дигидроимидазооксазинила и птеридинила. Согласно еще одному конкретному варианту осуществления цикл B выбран из незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1a} фенила и пиридила.

Согласно другому конкретному варианту осуществления цикл B представляет собой гетероцикл, который может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^{1a}. Согласно другому конкретному варианту осуществления цикл B выбран из незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1a} арила и гетероарила. Согласно более конкретному варианту осуществления цикл B представляет собой гетероарил, который может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^{1a}.

Согласно еще одному более конкретному варианту осуществления цикл B выбран из незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1a} пиридила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила, триазинила, оксазолила, имидазолила, тиазолила, изоксазолила, пиразолила, изотиазолила, фурала, тиенила, пирролила, бензофуранила, индолила, хинолинила, изохинолинила, бензимидазолила, пиридинимидазолила, пиридинпирролила, пиразолепиридинила, бензпирролила, триазинила, пуринила, хиноксалинила, хиназолинила и птеридинила.

Согласно более конкретному варианту осуществления цикл B выбран из незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1a} пиридила, пиразинила, пиримидила, имидазолила, изоксазолила, пиразолила, фурала, тиенила, изохинолинила, бензимидазолила, пиридинимидазолила, бензопирролила, пиразолепиридинила и хиноксалинила.

Согласно конкретному варианту осуществления, цикл B не представляет собой

ненасыщенный фенил.

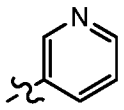
Согласно другому конкретному варианту осуществления R^2 выбран из водорода и незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1c} алкила. Согласно другому конкретному варианту осуществления R^2 выбран из водорода и алкила (более конкретно C_{1-3}алкила). Согласно еще одному конкретному варианту осуществления R^2 выбран из водорода, метила, этила и пропила.

Согласно другому варианту осуществления R^1 выбран из арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила, гетероциклгетероалкинила, и где указанный арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^{1b}.

Согласно другому варианту осуществления R^1 выбран из арила, гетероцикла, W-арила и W-гетероцикла, где указанный арил, гетероцикл, W-арил и W-гетероцикл может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^{1b}, и где W выбран из C_{1-3}алкила, C_{1-3}алкенила, C_{1-3}алкинила, C_{1-3}гетероалкила, C_{1-3}гетероалкенила и C_{1-3}гетероалкинила.

Согласно другому конкретному варианту осуществления R^1 выбран из арила, гетероцикла, W-арила и W-гетероцикла, где указанный арил, гетероцикл, W-арил и W-гетероцикл может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^{1b}, и где W выбран из C_{1-3}алкила.

Согласно еще одному конкретному варианту осуществления R^1 выбран из арила, гетероцикла, -CH_2-арила и –CH_2-гетероцикла, где указанный арил, гетероцикл, -CH_2-арил и –CH_2-гетероцикл может быть незамещен или замещен одним или несколькими Z^{1b}. Согласно другому варианту осуществления R^1 выбран из арила и гетероцикла, где указанные арил и гетероцикл могут быть незамещены или замещены одним или несколькими Z^{1b}. Согласно еще одному более конкретному варианту осуществления R^1 выбран из фенила и пиридина, незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1b}. Согласно еще более конкретному варианту осуществления R^1 выбран

из фенила и  , незамещенного или замещенного одним или несколькими Z^{1b}.

Особо конкретный вариант осуществления настоящего изобретения относится к соединениям, выбранным из:

- 2-((3-этоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((4-хлор-3-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((3-(трифторметокси)фенил)амино)этанона;
- 2-((3-хлорфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,4-дифторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-фторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((3-(трифторметил)фенил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-дифторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(трифторметил)фенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-фтор-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-иламино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-4-иламино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)(метил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-4-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метилизоксазол-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-(фуран-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(тиофен-2-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-имидазол-

2-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(тиофен-3-ил)этанона;
- 2-(1*H*-имидазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиримидин-5-ил)этанона;
- 2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 2-((2-гидроксипиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((пиридин-2-илметил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((тиофен-2-илметил)амино)этанона;
- 2-((фуран-2-илметил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензонитрила;
- 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(хиноксалин-6-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((2,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((2,3-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 3-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-этилфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(изохинолин-5-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-(хиноксалин-6-иламино)этанона;
- 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-*N*,*N*-диметилбензамида;
- 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-*N*-метилбензолсульфонамида;
- 1-(4-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;
- 6-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она;
- 2-((3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(оксазол-5-ил)фенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 5-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она;
- 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-(6-гидроксипиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;
- 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензамида;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((4-метоксипиридин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- этил-3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензоата;
- 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензойной кислоты;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;
- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- метил-3-(2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоксилата;
- 2-(6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 2-(5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(тиазол-4-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(7-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоксилата;
- 1-(5-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;

- 2-(3-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;
- 1-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 3-(2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбонитрила;
- 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбонитрила;
- 2-(6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(7-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(1*H*-индол-5-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(5-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(7-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)этанона;
- 1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)уксусной кислоты;
- 2-(1-этил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(5-

метилизоксазол-3-ил)этанона;

- 2-(5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;

- 2-(6-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;

- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;

- этил-2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)ацетата;

- 1-(1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- *N*-(2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-*N*-(3-метоксифенил)ацетамида;

- 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона;

- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона;

- 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 4-(2-(7-хлор-1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила;

- 2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-(4-((диметиламино)метил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-метил-1*H*-имидазол-5-ил)этанона;

- 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбонитрила;

- 2-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;

- 1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-*N*,*N*-диметил-1*H*-индол-5-сульфонамида;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-2-фторбензонитрила;
- 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-дифторбензонитрила;
- 1-(6-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоновой кислоты;
- 1-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(5-фтор-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*мета*-толил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*пара*-толил)этанона;
- 1-(6-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-(2-гидроксиэтокси)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоксилата;
- 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоновой кислоты;
- 2-(2-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(5-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;
- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;
- 1-(7-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;
- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;
- 1-(7-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила;
- 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)этанона;
- 1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-ил)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-3-ил)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(индолин-1-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- *трет*-бутил-(2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)этил)карбамата;
- 1-(7-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;
- 2-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1-(этилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(5-фтор-1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;
- 2-(6-фторпиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона:
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)этанона;

- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-(пиперидин-4-илсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 4-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-2-метоксибензонитрила;
- 1-(5-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- *трет*-бутил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5(4*H*)-карбоксилата;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона гидрохлорида;
- 1-(7-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона;
- 1-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(5-((диметиламино)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(5-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(4-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(4-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 4-(1-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоэтил)бензонитрила;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-Морфолин-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 2-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)этанона;
- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 2-((3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1-(2-(*трет*-бутокси)этил)-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((5-этоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-изопропоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((5-этилпиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона;
- 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(4-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-этокси-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((6-(диметиламино)-5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((6-этокси-5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 4-(1-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)бензонитрила;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метокси-6-(метиламино)пиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-((диметиламино)метил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(6-метокси-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-(1,5-диметил-1*H*-пиразол-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 2-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 1-(5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-

фенилэтанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)этанона;

- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона;

- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразин-2-ил)этанона;

- 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-1*H*-индазол-5-карбонитрила;

- 2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;

- 1-(6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;

- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-1*H*-индазол-6-карбонитрила;

- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-

метоксипиразин-2-ил)этанона;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;

- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;

- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона;

- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона;

- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона;

- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- (-)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;

- (+)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-2-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индол-4-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 3-метокси-5-((2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-

фенилэтил)амино)бензилацетата;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 1-(изохинолин-4-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилпиридин-3-ил)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиридин-2-ил)этанона;

- 2-(6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиридин-3-ил)этанона;

- 2-(4-фторфенил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона;

- 5-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)пиколинонитрила;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)этанона;

- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридазин-3-ил)этанона;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((2,6-диметоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона;

- 2-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;

- (-)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;

- (+)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;

- (-)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- (+)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- (-)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- (+)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 2-(6-фторпиридин-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона;
- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-

ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона;

- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона;

- 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона;

- 2-((2-фтор-3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона;

- 2-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*орто*-толил)этанона;

- 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона;

- 2-(4-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(4-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((4-фтор-3-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(4-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-гидрокси-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-

ил)этанона;

- 2-((3-(3-гидроксипропокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата;

- 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3-гидроксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- этил-4-(3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-5-метоксифенокси)бутаноата;

- 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона;

- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона;

- 3-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата;

- 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;

- 2-(3-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона;

- 2-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата;

- 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;

- 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата;

- 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 2-(3-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата;
- 2-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата;
- 1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона;
- 2-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата;
- 1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата;
- 1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 2-(3-(2-(4-фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата;
- 2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 4-(3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-5-метоксифенокси)бутановой кислоты;
- 2-(3-(2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 3-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата;
- 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;
- 3-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата;

- 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 3-(3-(2-(4-фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата;
- 2-(4-фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 4-(3-((1-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенил)бутановой кислоты;
- 2-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(2-(метилсульфонил)этил)фенил)амино)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-((метилсульфонил)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(3-(диметиламино)пропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этанона;
- 2-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-1-(7-(3-аминопропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)этанона;
- 2-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 3-(3-(2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(5-фенилизоксазол-3-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропановой кислоты;
- 1-(5-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(5-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ил)этанона;
- 1-метил-4-((2-(5-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)пирролидин-2-она;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-((метиламино)метил)фенил)амино)-2-(3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)этанона;

- 2-(6,7-дигидро-4*H*-пирано[3,4-*d*]тиазол-2-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 2-((3-(2-аминоэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)этанона;
- 2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)этанона;
- 2-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиразин-2-ил)этанона;
- 2-(3-((1-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенил)уксусной кислоты;
- 2-((3-(3-аминопропокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(5-(аминометил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(тиазоло[5,4-*c*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(7-(аминометил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(тиазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(5-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)этанона;
- 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)амино)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона;
- 2-(4-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона;
- 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(4-фторфенил)этанона;
- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона;
- 2-(4-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-

метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона;

- 2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-((метилсульфонил)метил)фенил)амино)этанона;

- 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(3-метилпиридин-2-ил)-1-(7-((метилсульфонил)метил)-1*H*-индол-3-ил)этанона и

- 3-(3-(2-(6-цианопиридин-2-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропановой кислоты.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям, описанным в первом аспекте, с формулами (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) и (G), и всем его вариантам осуществления для применения в качестве лекарственного средства.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям, описанным в первом аспекте, с формулами (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), и всем его вариантам осуществления, для применения в качестве лекарственного средства.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к описанным в настоящем изобретении соединениям для применения в качестве лекарственного средства для профилактики или лечения флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека. Согласно конкретному варианту осуществления флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию вирусом денге. Настоящее изобретение также относится к применению описанных в настоящем документе соединений для изготовления лекарственного средства согласно конкретному варианту осуществления, причем указанное лекарственное средство использовали для профилактики или лечения флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей описанные выше соединения и все их варианты осуществления в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция содержит соединения, выбранные из формул (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1) и (G), и все их варианты осуществления.

Другой аспект настоящего изобретения относится к фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество раскрытых в настоящем описании

соединений выше и все их варианты осуществления в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция содержит соединения, выбранные из формул (A), (B), (C), (D), (D1), (D2), (D3), (D4), (D5), (E), (E1), (E2), (F), (F1), (G), (H), (I), (J), и все их варианты осуществления.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к способу профилактики или лечения флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека, предусматривающему введение животному, млекопитающему или человеку, нуждающемуся в такой профилактике или лечении, эффективной дозы соединений согласно описанному в настоящем документе первому аспекту и его вариантам осуществления.

Еще один аспект относится к способу получения соединений по настоящему изобретению, предусматривающему стадию взаимодействия имина с альдегидом при условиях обращения поляризации в присутствии тиазолиевого катализатора с получением желаемого соединения по настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений по настоящему изобретению, предусматривающему стадии:

- взаимодействия гетероцикла при условиях Фриделя-Крафтса с получением производного кетона, содержащего метилен рядом с карбонилом,

- взаимодействия ранее полученного кетона при условиях галогенирования с получением альфа-галогенкетона,

- замещения ранее полученного альфа-галогенкетона аминами с получением желаемых соединений по настоящему изобретению.

Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений по настоящему изобретению, предусматривающему стадии:

- взаимодействия гетероциклического амина с галоидом 2-галогенуксусной кислоты с получением альфа-галогеноамидного производного,

- замещения ранее полученного альфа-галогеноамида аминами с получением желаемых соединений по настоящему изобретению.

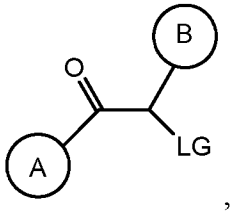
Согласно другому варианту осуществления настоящее изобретение относится к способу получения соединений по настоящему изобретению, предусматривающему стадии:

- взаимодействия адьдегида с имином в присутствии катализатора с получением

бета-аминокетонового производного в качестве желаемого соединения.

Один вариант осуществления настоящего изобретения относится к способу получения соединений по настоящему изобретению, предусматривающему стадии:

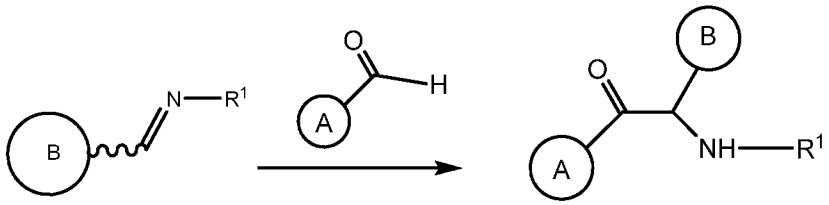
– взаимодействия соединения формулы (X1) с амином R^1R^2NH в подходящем растворителе, где цикл A, цикл B, R^1 и R^2 характеризуются значением по любому из представленных в настоящей заявке вариантов осуществления, и LG представляет собой уходящую группу, как известно специалисту настоящей области техники, предпочтительно выбранную из хлора, брома и йода; или



,

(X1)

– взаимодействия имина формулы (X2) с альдегидом формулы (X3) в присутствии катализатора и подходящего растворителя с получением соединения формулы (A1), где цикл A, цикл B и R^1 характеризуются значением по любому из представленных в настоящей заявке вариантов осуществления, и при условии, что в цикле A формул (X3) и (A1) атом углерода связан с карбонилом.



(X2) (X3) (A1)

Предусмотрено, что используемый в настоящем описании термин «лечить» или «лечение» относится к введению соединения или композиции по настоящему изобретению субъекту с целью произведения терапевтического или профилактического эффекта путем ингибирования вирусной инфекции. Лечение предусматривает изменение, улучшение, смягчение, ингибирование прогресса, облегчение тяжести или предупреждение заболевания, нарушения или состояния, или одного или нескольких симптомов такого заболевания, нарушения или состояния, опосредованных ингибированием вирусной инфекции. Термин «субъект» относится к животному или млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, например, человеку.

Будет отмечено, что используемый в формуле изобретения термин

«содержащий» не следует интерпретировать как ограничивающий значения, перечисленные далее; он не исключает другие элементы или стадии.

Ссылка по всему описанию на «один вариант осуществления» или «вариант осуществления» означает, что конкретный признак, структура или характеристика, описанные в связи с вариантом осуществления, включены по меньшей мере в один вариант осуществления настоящего изобретения. Таким образом, возникновения фраз «согласно одному варианту осуществления» или «согласно варианту осуществления» в различных местах по всей заявке не обязательно все относятся к тому же варианту осуществления, но могут. Более того, конкретные признаки, структуры или характеристики могут объединяться любым подходящим способом, как будет очевидно специалисту настоящей области техники из этого раскрытия, согласно одному или нескольким вариантам осуществления. При использовании форм единственного числа подразумевается, что они включают в себя форму множественного числа этого существительного, если конкретно не отмечено иное.

Подобным образом следует отметить, что при описании иллюстративных вариантов осуществления настоящего изобретения различные признаки изобретения иногда группируют вместе в одном варианте осуществления, фигуре или их описании с целью упрощения описания и помощи понимания одного или нескольких различных аспектов изобретения.

При каждом из следующих определений число атомов углерода представляет максимальное число атомов углерода, как правило, оптимально присутствующее в заместителе или линкере; подразумевается, что если иным образом отмечено в настоящей заявке, число атомов углерода представляет оптимальное максимальное число атомов углерода для такого конкретного заместителя или линкера.

Используемый в настоящем описании термин «уходящая группа» или «LG» означает химическую группу, которая склонна к перемещению нуклеофилом, или отщепляемая или гидролизована при основных или кислотных условиях. Согласно конкретному варианту осуществления уходящая группа выбрана из атома галогена (например, Cl, Br, I) или сульфоната (например, мезилата, тозилата, трифлата).

Термин «защитная группа» относится к фрагменту соединения, который маскирует или изменяет свойства функциональной группы или свойства соединения в целом. Химическая подструктура защитной группы варьирует в широких пределах. Одной функцией защитной группы является служение в качестве промежуточных соединений при синтезе исходного лекарственного вещества. Химические защитные

группы и принципы защиты/снятия защитных групп хорошо известны из области техники. См. «Protective Groups in Organic Chemistry», Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991. Защитные группы части используют для маскировки реакционной способности определенных функциональных групп, для способствования эффективности желаемых химических взаимодействий, например, образование и разрыв химических связей упорядоченным и намеченным образом. Защита функциональных групп соединения изменяет другие физически свойства, за исключением реакционной способности защищенной функциональной группы, например, полярность, липофильность (гидрофобность) и другие свойства, которые могут быть определены традиционными аналитическими устройствами. Химически защищенные промежуточные соединения сами по себе могут быть биологически активными или неактивными.

Защищенные соединения также могут проявлять измененные и, в некоторых случаях, оптимизированные свойства in vitro и in vivo, например, прохождение через клеточные мембраны и стойкость к ферментативному распаду или секвестрации. В этой роли защищенные соединения с предполагаемыми терапевтическими эффектами могут называться пролекарства. Другой функцией защитной группы является превращение исходного лекарственного средства в пролекарство, посредством чего исходное лекарственное средство высвобождается при превращении пролекарства in vivo. Из-за того, что активные пролекарства могут поглощаться более эффективно, чем исходное лекарственное средство, пролекарства могут обладать большей эффективностью in vivo, чем исходное лекарственное средство. Защитные группы удаляли или in vitro в случае химических промежуточных соединений, или in vivo в случае пролекарств. С химическими промежуточными соединениями не особенно важно, чтобы полученные продукты после снятия защитных групп, например, спирты, были физиологически приемлемыми, хотя, в основном более желаемо, если продукты являются фармакологически безопасными.

Используемый в настоящем описании термин «гидрокарбил», «C_{1-18}гидрокарбил», «гидрокарбильная группа» или «C_{1-18}гидрокарбильная группа» относится к C_1-C_{18} нормальным, вторичным, третичным, ненасыщенным или насыщенным, неароматическим, ациклическим или циклическим углеводородам и их комбинациям. Таким образом, этот термин включает в себя алкил, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил и циклоалкинил.

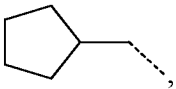
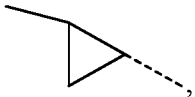
Используемая в настоящем описании терминология «гетерогидрокарбил»,

«гетероС$_{1-18}$гидрокарбил», «гетерогидрокарбильная группа», «гетероС$_{1-18}$гидрокарбильная группа» или «гидрокарбильная группа, которая необязательно включает в себя один или несколько гетероатомов, причем указанные гетероатомы были выбраны из атомов, состоящих их O, S и N" относится к гидрокарбильной группе, в которой один или несколько атомов углерода заменены атомом(ами) кислорода, азота или серы, и, таким образом, включает в себя гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил и неароматический гетероцикл. Таким образом, этот термин включает в себя в качестве примера алкокси, алкенилокси, С$_w$алкил-O-С$_{18-w}$алкил, С$_w$алкенил-O-алкил, С$_w$алкил-NH-С$_{18-w}$алкенил, среди прочего, где w выбран из любого числа от 1 до 18.

Используемый в настоящем описании термин «алкил» или «С$_{1-18}$алкил» означает С$_1$-С$_{18}$ нормальный, вторичный или третичный, прямолинейный или циклический (или комбинацию прямолинейного и циклического), разветвленный или неразветвленный углеводород без участка ненасыщения. Примерами являются метил, этил, 1-пропил (н-пропил), 2-пропил (изо-Pr), 1-бутил, 2-метил-1-пропил(изо-Bu), 2-бутил (втор-Bu), 2-диметил-2-пропил (трет-Bu), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, циклопропилэтилен, метилциклопропилен, 2,3-диметил-2-бутил, циклопентилметилен, 3,3-диметил-2-бутил, *н*-гептил, *н*-октил, *н*-нонил, *н*-децил, *н*-ундецил, *н*-додецил, *н*-тридецил, *н*-тетрадецил, *н*-пентадецил, *н*-гексадецил, *н*-гептадецил, *н*-октадецил, *н*-нонадецил, *н*-изоцил, циклопропил, циклобутил, циклопентил и циклогексил. Согласно конкретному варианту осуществления термин алкил относится к С$_{1-12}$углеводородам, еще более конкретно к С$_{1-6}$углеводородам, еще более конкретно к С$_{1-3}$углеводородам, как дополнительно определено выше. Предпочтительный алкил представляет собой С$_{1-6}$алкил. Другой предпочтительный алкил представляет собой С$_{1-4}$алкил.

Используемый в настоящем описании термин «ациклический алкил» или «прямолинейный алкил» означает С$_1$-С$_{18}$ нециклический нормальный, вторичный или третичный, прямолинейный, разветвленный или неразветвленный углеводород без участка ненасыщения. Примерами являются метил, этил, 1-пропил, 2-пропил (изо-Pr), 1-бутил, 2-метил-1-пропил (изо-Bu), 2-бутил (втор-Bu), 2-метил-2-пропил (трет-Bu), 1-пентил (н-пентил), 2-пентил, 3-пентил, 2-метил-2-бутил, 3-метил-2-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-1-бутил, 1-гексил, 2-гексил, 3-гексил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-

пентил, 4-метил-2-пентил, 3-метил-3-пентил, 2-метил-3-пентил, 2,3-диметил-2-бутил, 3,3-диметил-2-бутил *н*-гептил, *н*-октил, *н*-нонил, *н*-децил, *н*-ундецил, *н*-додецил, *н*-тридецил, *н*-тетрадецил, *н*-пентадецил, *н*-гексадецил, *н*-гептадецил, *н*-октадецил, *н*-нонадецил и *н*-изоцил.

Если не отмечено иное, используемый в настоящем описании термин «циклоалкил» или «C_{3-18}циклоалкил» означает насыщенный углеводородный моновалентный радикал, содержащий от 3 до 18 атомов углерода, включающий в себя или содержащий C_{3-10}моноциклический или C_{7-18}полициклический насыщенный углеводород, такой как, например, циклопропил, циклопропилметилен, циклобутил, циклопентил, циклопентилметилен, циклопропилэтилен, метилциклопропилен, циклогексил, циклогептил, циклооктил, изопропилциклооктил, циклооктилметилен, норборнил, фенхил, триметилтрициклогептил, декалинил, адамантил и т. п. Во избежание сомнений и в качестве примера циклопентилметилен относится к  , в соответствии с чем метильная группа на циклопентиле связана с другой группой. Более того, во избежание сомнений и в качестве примера метилциклопропилен относится к  , в соответствии с чем циклопропил метилциклопропила связан с другой группой. Предпочтительным циклоалкилом является C_{3-7}циклоалкил.

Используемый в настоящем описании термин «алкенил» или «C_{2-18}алкенил» означает C_2-C_{18} нормальный, вторичный или третичный, прямолинейный или циклический, разветвленный или неразветвленный углеводород по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp2 двойная связь. Примеры включают в себя без ограничения: этилен или винил (-CH=CH_2), аллил (-CH_2CH=CH_2), циклопентенил (-C_5H_7), циклогексенил (-C_6H_9), циклопентенилпропилен, метилциклогексенилен и 5-гексенил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2). Двойная связь может быть в цис или транс конфигурации. Согласно конкретному варианту осуществления термин алкенил относится к C_{1-12}углеводородам, еще более конкретно к C_{1-6}углеводородам, как дополнительно определено выше. Предпочтительным алкенилом является C_{2-6}алкенил.

Используемый в настоящем описании термин «ациклический алкенил» или «прямолинейный алкенил» относится к C_2-C_{18} нециклическому нормальному, вторичному или третичному, прямолинейному, разветвленному или неразветвленному

углеводороду по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp2 двойная связь. Примеры включают в себя без ограничения: этилен или винил (-CH=CH_2), аллил (-CH_2CH=CH_2) и 5-гексенил (-$CH_2CH_2CH_2CH_2$CH=CH_2). Двойная связь может быть в цис или транс конфигурации.

Используемый в настоящем описании термин «циклоалкенил» относится к неароматическому углеводородному радикалу, содержащему от 3 до 18 атомов углерода по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp2 двойная связь, и включающему в себя или содержащему C_{3-10}моноциклический или C_{7-18}полициклический углеводород. Примеры включают в себя без ограничения: циклопентенил (-C_5H_7), циклопентенилпропилен, метилциклогексенилен и циклогексенил (-C_6H_9). Двойная связь может быть в цис или транс конфигурации.

Используемый в настоящем описании термин «алкинил» или «C_{2-18}алкинил» относится к C_2-C_{18} нормальному, вторичному, третичному, прямолинейному или циклическому, разветвленному или неразветвленному углеводороду по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp тройная связь. Примеры включают в себя без ограничения: этинил (-C≡CH), 3-этил-циклогепт-1-инилен, 4-циклогепт-1-инметилен и 1-пропинил (пропаргил, -CH_2C≡CH). Согласно конкретному варианту осуществления термин алкенил относится к C_{1-12}углеводородам, еще более конкретно к C_{1-6}углеводородам, как дополнительно определено выше. Предпочтительный алкинил представляет собой C_{2-6}алкинил.

Используемый в настоящем описании термин «ациклический алкинил» или «прямолинейный алкинил» относится к C_2-C_{18} нециклическому нормальному, вторичному, третичному, прямолинейному, разветвленному или неразветвленному углеводороду по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp тройная связь. Примеры включают в себя без ограничения: этинил (-C≡CH) и 1-пропинил (пропаргил, -CH_2C≡CH).

Используемый в настоящем описании термин «циклоалкинил» относится к неароматическому углеводородному радикалу, содержащему от 3 до 18 атомов углерода по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp тройная связь, и включающему в себя или содержащему C_{3-10}моноциклический или C_{7-18}полициклический углеводород. Примеры

включают в себя без ограничения: циклогепт-1-ин, 3-этилциклогепт-1-инилен, 4-циклогепт-1-инметилен и этиленциклогепт-1-ин.

Используемый в настоящем описании каждый термин «алкилен» относится к углеводородному радикалу с насыщенной, разветвленной или неразветвленной цепью с 1-18 атомами углерода (более конкретно C_{1-12} или C_{1-6} атомами углерода) и с двумя моновалентными радикальными центрами, полученными путем удаления двух атомов водорода от того же или двух различных атомов углерода исходного алкана. Типичные алкиленовые радикалы включают в себя без ограничения: метилен ($-CH_2-$), 1,2-этил ($-CH_2CH_2-$), 1,3-пропил ($-CH_2CH_2CH_2-$), 1,4-бутил ($-CH_2CH_2CH_2CH_2-$) и т. п.

Используемый в настоящем описании каждый термин «алкенилен» относится к углеводородному радикалу с разветвленной или неразветвленной цепью с 2-18 атомами углерода (более конкретно C_{2-12} или C_{2-6} атомов углерода) по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp2 двойная связь, и с двумя моновалентными радикальными центрами, полученными путем удаления двух атомов водорода от того же или двух различных атомов углерода исходного алкена.

Используемый в настоящем описании каждый термин «алкинилен» относится к углеводородному радикалу с разветвленной или неразветвленной цепью с 2-18 атомами углерода (более конкретно C_{2-12} или C_{2-6} атомами углерода) по меньшей мере с одним участком (обычно от 1 до 3, предпочтительно 1) ненасыщения, а именно углерод-углерод, sp тройная связь, и с двумя моновалентными радикальными центрами, полученными путем удаления двух атомов водорода от того же или двух различных атомов углерода исходного алкина.

Используемый в настоящем описании термин «гетероалкил» относится к ациклическому алкилу, где один или несколько атомов углерода заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два прилегающих атома O или два прилегающих атома S. Это означает, что один или несколько $-CH_3$ указанного ациклического алкила могут быть заменены $–NH_2$ и/или что один или несколько $-CH_2-$ указанного ациклического алкила могут быть заменены –NH-, -O- или -S-. Атомы S в указанных цепях могут быть необязательно окислены одним или двумя атомами кислорода с получением сульфоксидов и сульфонов, соответственно. Более того, гетероалкильные группы в соединениях по настоящему изобретению могут содержать оксо- или тиогруппу при любом атоме углерода или гетероатоме, что приведет к стабильному соединению. Типичные гетероалкильные

группы включают в себя без ограничения спирты, алкиловые эфиры, первичные, вторичные и третичные алкиламины, амиды, кетоны, сложные эфиры, алкилсульфиды и алкилсульфоны.

Используемый в настоящем описании термин «гетероалкенил» относится к ациклическому алкенилу, в котором один или несколько атомов углерода заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два прилегающих атома O или два прилегающих атома S. Это означает, что один или несколько -CH_3 указанного ациклического алкенила могут быть заменены -NH_2, что один или несколько -CH_2- указанного ациклического алкенила могут быть заменены -NH-, -O- или -S- и/или что один или несколько –CH= указанного ациклического алкенила могут быть заменены –N=. Атомы S в указанных цепях могут быть необязательно окислены одним или двумя атомами кислорода с получением сульфоксидов и сульфонов, соответственно. Более того, гетероалкильные группы в соединениях по настоящему изобретению могут содержать оксо- или тиогруппу при любом атоме углерода или гетероатоме, что приведет к стабильному соединению. Таким образом, термин гетероалкенил включает в себя имины, -O-алкенил, -NH-алкенил, -N(алкенил)$_2$, -N(алкил)(алкенил) и -S-алкенил.

Используемый в настоящем описании термин «гетероалкинил» относится к ациклическому алкинилу, где один или несколько атомов углерода заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два прилегающих атома O или два прилегающих атома S. Это означает, что один или несколько -CH_3 указанного ациклического алкинила могут быть заменены –NH_2, что один или несколько -CH_2- указанного ациклического алкинила могут быть заменены –NH-, -O- или -S-, что один или несколько –CH= указанного ациклического алкинила могут быть заменены –N= и/или что один или несколько $\equiv$CH указанного ациклического алкинила могут быть заменены $\equiv$N. Атомы S в указанных цепях могут быть необязательно окислены одним или двумя атомами кислорода с получением сульфоксидов и сульфонов, соответственно. Более того, гетероалкинильные группы в соединениях по настоящему изобретению могут содержать оксо- или тиогруппу при любом атоме углерода или гетероатоме, что приведет к стабильному соединению. Таким образом, термин гетероалкинил включает в себя –O-алкинил, -NH-алкинил, -N(алкинил)$_2$, -N(алкил)(алкинил), -N(алкенил)(алкинил) и –S-алкинил.

Используемый в настоящем описании термин «гетероалкилен» относится к алкилену, где один или несколько атомов углерода заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два прилегающих атома O или два прилегающих атома S. Это означает, что один или несколько $-CH_3$ указанного алкилена могут быть заменены $–NH_2$ и/или что один или несколько $-CH_2-$ указанного алкилена могут быть заменены –NH-, -O- или -S-. Атомы S в указанных цепях могут быть необязательно окислены одним или двумя атомами кислорода с получением сульфоксидов и сульфонов, соответственно. Более того, гетероалкиленовые группы в соединениях по настоящему изобретению могут содержать оксо- или тиогруппу при любом атоме углерода или гетероатоме, что приведет к стабильному соединению.

Используемый в настоящем описании термин «гетероалкенилен» относится к алкенилену, где один или несколько атомов углерода заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два прилегающих атома O или два прилегающих атома S. Это означает, что один или несколько $-CH_3$ указанного алкенилена могут быть заменены $–NH_2$, что один или несколько $-CH_2-$ указанного алкенилена могут быть заменены –NH-, -O- или -S- и/или что один или несколько –CH= указанного алкенилена могут быть заменены –N=. Атомы S в указанных цепях могут быть необязательно окислены одним или двумя атомами кислорода с получением сульфоксидов и сульфонов, соответственно. Более того, гетероалкениленовые группы в соединениях по настоящему изобретению могут содержать оксо- или тиогруппу при любом атоме углерода или гетероатоме, что приведет к стабильному соединению.

Используемый в настоящем описании термин «гетероалкинилен» относится к алкинилену, где один или несколько атомов углерода заменены атомом кислорода, азота или серы, при условии, что указанная цепь может не содержать два прилегающих атома O или два прилегающих атома S. Это означает, что один или несколько $-CH_3$ указанного алкинилена могут быть заменены $–NH_2$, что один или несколько $-CH_2-$ указанного алкинилена могут быть заменены –NH-, -O- или -S-, что один или несколько –CH= указанного алкинилена могут быть заменены –N= и/или что один или несколько $\equiv CH$ указанного алкинилена могут быть заменены $\equiv N$. Атомы S в указанных цепях могут быть необязательно окислены одним или двумя атомами кислорода с получением сульфоксидов и сульфонов, соответственно. Более того, гетероалкиниленовые группы в соединениях по настоящему изобретению могут

содержать оксо- или тиогруппу при любом атоме углерода или гетероатоме, что приведет к стабильному соединению.

Используемый в настоящем описании термин «арил» означает ароматический углеводородный радикал из 6-20 атомов углерода, полученный удалением водорода от атома углерода исходной ароматической кольцевой системы. Типичные арильные группы включают в себя без ограничения 1 кольцо, или 2 или 3 конденсированных вместе кольца, радикалы, полученные из бензола, нафталина, антрацена, бифенила и т. п. Термин «исходная ароматическая кольцевая система» означает моноциклическую ароматическую кольцевую систему или би- или трициклическую кольцевую систему, в которой по меньшей мере одно кольцо является ароматическим. Таким образом, согласно настоящему варианту осуществления типичные арильные группы включают в себя без ограничения 1 кольцо, или 2 или 3 конденсированных вместе кольца, радикалы, полученные из бензола, нафталина, антрацена, бифенилf, 2,3-дигидро-1H-инденила, 5,6,7,8-тетрагидронафталенила, 1,2,6,7,8,8a-гексагироаценафтиленила, 1,2-дигидроаценафтиленила и т. п. Конкретные арильные группы представляют собой фенил и нафтил, особенно фенил.

Используемый в настоящем описании термин «арилалкил» или «арилалкил-» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично, терминальным или sp3 атомом углерода, заменен арильным радикалом. Типичные арилалкильные группы включают в себя без ограничения, бензил, 2-фенилэтан-1-ил, 2-фенилэтен-1-ил, нафтилметил, 2-нафтилэтил и т. п. Арилалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, например, алкильный фрагмент арилалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «арилалкенил» или «арилалкенил-» относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен арильным радикалом. Арилалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, например, алкенильный фрагмент арилалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «арилалкинил» или «арилалкинил-» относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен арильным радикалом. Арилалкинильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, например, алкинильный

фрагмент арилалкинильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «арилгетероалкил» или «арилгетероалкил-» относится к гетероалкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично, терминальным или sp3 атомом углерода, заменен арильным радикалом. Арилгетероалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, например, гетероалкильный фрагмент арилгетероалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «арилгетероалкенил» или «арилгетероалкенил-» относится к гетероалкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен арильным радикалом. Арилгетероалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, например, гетероалкенильный фрагмент арилгетероалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «арилгетероалкинил» или «арилгетероалкинил-» относится к гетероалкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен арильным радикалом. Арилгетероалкинильная группа содержит от 6 до 20 атомов углерода, например, гетероалкинильный фрагмент арилгетероалкинильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и арильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов углерода.

Используемый в настоящем описании термин «гетероцикл» означает насыщенную, ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему с от 3 до 18 атомов, включая по меньшей мере один N, O, S или P. Таким образом, гетероцикл включает в себя гетероарильные группы. Используемый в настоящем описании гетероцикл включает в себя в качестве примера и не для ограничения такие гетероциклы, которые описаны в Paquette, Leo A. «Principles of Modern Heterocyclic Chemistry» (W.A. Benjamin, New York, 1968), particularly Chapters 1, 3, 4, 6, 7 and 9; «The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs» (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present), in particular Volumes 13, 14, 16, 19 and 28; Katritzky, Alan R., Rees, C.W. and Scriven, E. «Comprehensive Heterocyclic Chemistry» (Pergamon Press, 1996); и J. Am. Chem. Soc. (1960) 82:5566. Согласно конкретному варианту осуществления термин означает пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридил (пиперидил), тиазолил, тетрагидротиофенил, окисленный серой тетрагидротиофенил, фуранил, тиенил,

пирролил, пиразолил, имидазолил, тетразолил, бензофуранил, тианафталенил, индолил, индоленил, хинолинил, изохинолинил, бензимидазолил, пиперидинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, 2-пирролидонил, пирролинил, тетрагидрофуранил, бис-тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, бис-тетрагидропиранил, тетрагидрохинолинил, тетрагидроизохинолинил, декагидрохинолинил, октагидроизохинолинил, азоцнил, триазинил, 6H-1,2,5-тиадиазинил, 2H,6H-1,5,2-дитиазинил, тиангтренил, пиранил, изобензофуранил, хроменил, ксантенил, феноксантинил, 2H-пирролил, изотиазолил, изоксазолил, пиразинил, пиридазинил, индолизинил, изоиндолил, 3H-индолил, 1H-индазолил, пуринил, 4H-хинолизинил, фталазинил, нафтиридинил, хиноксалинил, хиназолинил, циннолинил, птеридинил, 4aH-карбазолил, карбазолил, ß-карболинил, фенантридинил, акридинил, пиримидинил, фенантролинил, феназинил, фенотиазинил, фуразанил, феноксазинил, изохроманил, хроманил, имидазолидинил, имидазолинил, пиразолидинил, пиразолинил, пиперазинил, индолинил, изоиндолинил, хинуклидинил, морфолинил, оксазолидинил, бензотриазолил, бензизоксазолил, оксиндолил, бензоксазолинил, бензотиенил, бензотиазолил и изатиноил.

Термин «гетероарил» означает ароматическую кольцевую систему из от 5 до 18 атомов, включая по меньшей мере один N, O, S или P, и, таким образом, относится к ароматическим гетероциклам. Примеры гетероарила включают в себя без ограничения пиридил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил, втор-триазинил, оксазолил, имидазолил, тиазолил, изоксазолил, пиразолил, изотиазолил, фурал, тиенил и пирролил.

Используемый в настоящем описании термин «неароматический гетероцикл» означает насыщенную или ненасыщенную неароматическую кольцевую систему из от 3 до 18 атомов, включая по меньшей мере один N, O, S или P.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклалкил» или «гетероциклалкил-» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично терминальным или sp3 атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Примером гетероциклалкильной группы является 2-пиридилметилен. Гетероциклалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкильный фрагмент гетероциклалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклалкенил» или

«гетероциклалкенил-» относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Гетероциклалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкенильный фрагмент гетероциклалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклалкинил» или «гетероциклалкинил-» относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Гетероциклалкинильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкинильный фрагмент гетероциклалкинильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклгетероалкил» или «гетероциклгетероалкил-» относится к гетероалкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично терминальным или sp3 атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Гетероциклгетероалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкильный фрагмент гетероциклгетероалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклгетероалкенил» или «гетероциклгетероалкенил-» относится к гетероалкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Гетероциклгетероалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкенильный фрагмент гетероциклгетероалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероциклгетероалкинил» или «гетероциклгетероалкинил-» относится к гетероалкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Гетероциклгетероалкинильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкинильный фрагмент гетероциклгетероалкинильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарилалкил» или «гетероарилалкил-» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один

из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично терминальным или sp3 атомом углерода, заменен гетероарильным радикалом. Примером гетероарилалкильной группы является 2-пиридилметилен. Гетероарилалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкильный фрагмент гетероарилалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероарильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарилалкенил» или «гетероарилалкенил-» относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероарильным радикалом. Гетероарилалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкенильный фрагмент гетероарилалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероарильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарилалкинил» или «гетероарилалкинил-» относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероарильным радикалом. Гетероарилалкинильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкинильный фрагмент гетероарилалкинильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероарильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарилгетероалкил» или «гетероарилгетероалкил-» относится к гетероалкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично терминальным или sp3 атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Гетероарилгетероалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкильный фрагмент гетероарилгетероалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероарильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарилгетероалкенил» или «гетероарилгетероалкенил-» относится к гетероалкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероарильным радикалом. Гетероарилгетероалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкенильный фрагмент гетероарилгетероалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероарильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «гетероарилгетероалкинил» или «гетероарилгетероалкинил-» относится к гетероалкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен гетероарильным

радикалом. Гетероарилгетероалкинил группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкинильный фрагмент гетероарилгетероалкинильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и гетероарильный фрагмент содержит от 5 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «неароматический гетероциклалкил» или «неароматический гетероциклалкил-» относится к ациклическому алкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично терминальным или sp3 атомом углерода, заменен неароматическим гетероциклическим радикалом. неароматическая гетероциклалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкильный фрагмент неароматической гетероциклалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и неароматический гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «неароматический гетероциклалкенил» или «неароматический гетероциклалкенил-» относится к ациклическому алкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен неароматическим гетероциклическим радикалом. Неароматическая гетероциклалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкенильный фрагмент неароматической гетероциклалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и неароматический гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «неароматический гетероциклалкинил» или «неароматический гетероциклалкинил-» относится к ациклическому алкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен неароматическим гетероциклическим радикалом. Неароматическая гетероциклалкинильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, алкинильный фрагмент неароматической гетероциклалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и неароматический гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «неароматический гетероциклгетероалкил» или «неароматический гетероциклгетероалкил-» относится к гетероалкильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, типично терминальным или sp3 атомом углерода, заменен гетероциклическим радикалом. Неароматическая гетероциклгетероалкильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкильный фрагмент неароматической гетероциклгетероалкильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и

неароматический гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «неароматический гетероциклгетероалкенил» или «неароматический гетероциклгетероалкенил-» относится к гетероалкенильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен неароматическим гетероциклическим радикалом. Неароматическая гетероциклгетероалкенильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкенильный фрагмент неароматической гетероциклгетероалкенильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и неароматический гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

Используемый в настоящем описании термин «неароматический гетероциклгетероалкинил» или «неароматический гетероциклгетероалкинил-» относится к гетероалкинильному радикалу, в котором один из атомов водорода, который связан с атомом углерода, заменен неароматическим гетероциклическим радикалом. Неароматическая гетероциклгетероалкинильная группа содержит от 6 до 20 атомов, например, гетероалкинильный фрагмент неароматической гетероциклгетероалкинильной группы содержит от 1 до 6 атомов углерода и неароматический гетероциклический фрагмент содержит от 3 до 14 атомов.

В качестве примера связанные через углерод гетероциклические кольца представляют собой кольца, связанные в положении 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, в положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, в положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, в положении 2, 3, 5 или 6 пиразина, положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тиофена, пиррола или тетрагидропиррола, в положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазола или тиазола, в положении 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, в положении 2 или 3 азиридина, в положении 2, 3 или 4 азетидина, в положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или в положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. Более типичными связанными через углерод гетероциклами являются 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил. В качестве примера связанные через азот гетероциклические кольца представляют собой кольца, связанные в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола; в положении 2 изоиндола или изоиндолина, в положении 4

морфолина и в положении 9 карбазола или β-карболина. Более типичными связанными через азот гетероциклами являются 1-азиридил, 1-азетидил, 1-пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пиперидинил.

Если не отмечено иное, используемые в настоящем описании термины «алкокси», «циклоалкокси», «арилокси», «арилалкилокси», «гетероциклокси», «алкилтио», «циклоалкилтио», «арилтио», «арилалкилтио» и «гетероциклтио» относятся к заместителям, где алкильная группа, соответственно, циклоалкил, арил, арилалкил или гетероцикл (каждый из них определен в настоящем описании) присоединены к атому кислорода или атому серы через простую связь, например, без ограничения метокси, этокси, пропокси, бутокси, тиоэтил, тиометил, фенилокси, бензилокси, меркаптобензил и т. п. Эти же определения будут применены для алкенильных и алкинильных радикалов вместо алкила. Предпочтительный алкокси представляет собой $C_{1\text{-}6}$алкокси; другой предпочтительный алкокси представляет собой $C_{1\text{-}4}$алкокси.

Если не отмечено иное, используемый в настоящем описании термин галоген означает любой атом, выбранный из группы, состоящей из фтора (F), хлора (Cl), брома (Br) и йода (I).

Если не отмечено иное, используемые в настоящем описании относительно замещающей группы термины «замещенный», например, в «замещенном алкиле», «замещенном алкениле», «замещенном алкиниле», «замещенном ариле», «замещенном гетероцикле», «замещенном арилалкиле», «замещенном гетероциклалкиле» и т. п., относятся к химическим структурам, определенным в настоящем описании, и где указанная гидрокарбильная, гетерогидрокарбильная группа и/или указанный арил или гетероцикл могут быть необязательно замещены одним или несколькими заместителями (предпочтительно 1, 2, 3, 4, 5 или 6), это означает, что один или несколько каждых атомов водорода независимо заменены заместителем. Типичные заместители включают в себя без ограничения и согласно конкретному варианту осуществления указанные заместители, независимо выбранные из группы, состоящей из галогена, амино, гидроксила, сульфгидрила, алкил, алкокси, алкенила, алкенилокси, алкинила, алкинилокси, циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила и гетероциклалкинила, -X, -Z, $-O^-$, -OZ, =O, -SZ, $-S^-$, =S, $-NZ_2$, $-N^+Z_3$, =NZ, =N-OZ, $-CX_3$ (например, трифторметила), -CN, -OCN, -SCN, -N=C=O, -N=C=S, -NO, $-NO_2$, $=N_2$, $-N_3$, -NZC(O)Z, -NZC(S)Z, -

NZC(O)O$^-$, -NZC(O)OZ, -NZC(S)OZ, -NZC(O)NZZ, NZC(NZ)Z, NZC(NZ)NZZ, -C(O)NZZ, -C(NZ)Z, -S(O)$_2$O$^-$, -S(O)$_2$OZ, -S(O)$_2$Z, -OS(O)$_2$OZ, -OS(O)$_2$Z, -OS(O)$_2$O$^-$, -S(O)$_2$NZ, -S(O)Z, -OP(O)(OZ)$_2$, -P(O)(OZ)$_2$, -P(O)(O$^-$)$_2$, -P(O)(OZ)(O$^-$), -P(O)(OH)$_2$, -C(O)Z, -C(O)X, -C(S)Z, -C(O)OZ, -C(O)O$^-$, -C(S)OZ, -C(O)SZ, -C(S)SZ, -C(O)NZZ, -C(S)NZZ, -C(NZ)NZZ, -OC(O)Z, -OC(S)Z, -OC(O)O$^-$, -OC(O)OZ, -OC(S)OZ, где каждый X независимо представляет собой галоген, выбранный из F, Cl, Br или I; и каждый Z независимо представляет собой -H, алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, защитную группу или фрагмент пролекарства, в то время как два Z, связанных с атомом азота, могут быть взяты вместе с атомом азота, с которым они связаны, с образованием гетероцикла. Алкильные(еновые), алкенильные(еновые) и алкинильные(еновые) группы также могут быть подобным образом замещены.

Любое обозначение заместителя, который обнаружен в более чем одном участке соединения по настоящему изобретению, должно быть выбрано независимо.

Заместители необязательно обозначены с или без связей. Независимо от обозначений связи, если заместитель является многовалентным (на основе его положения в упоминаемой структуре), тогда предполагаются любые и все возможные ориентации заместителя.

Если не отмечено иное, используемый в настоящем описании термин «сольват» включает в себя любую комбинацию, которая может быть образована производным по настоящему изобретению с подходящим неорганическим растворителем (например, гидраты) или органическим растворителем, таким как без ограничения спирты, кетоны, сложные эфиры, эфиры, нитрилы и т. п.

Используемый в настоящем описании термин «гетероатом(ы)» означает атом, выбранный из азота, который может быть кватернизированный; кислорода и серы, включая сульфоксид и сульфон.

Используемый в настоящем описании термин «гидрокси» означает -OH.

Используемый в настоящем описании термин «карбонил» означает атом углерода, связанный с кислородом двойной связью, т.е., C=O.

Используемый в настоящем описании термин «амино» означает -NH$_2$ группу.

Соединения по настоящему изобретению использовали для лечения или профилактики вирусных инфекций, более конкретно, флавивирусных инфекций.

Флавивирус является видом семейства Флавивирусов. Это вид включает в себя вирус Западного Нила, вирус денге, вирус клещевого энцефалита, вирус желтой

лихорадки и другие серьезные вирусы, которые могут вызывать энцефалит. Флавивирусы разделяют общий размер (40-65 нм), симметрию (икосаэдрический нуклеокапсид в оболочке), нуклеиновую кислоту (положительно-полярная, одноцепочечная РНК приблизительно 10000–11000 оснований) и внешний вид в электронном микроскопе. Эти вирусы переносятся посредством укусов инфицированным членистоногим (москитом или зуднем).

Соединения по настоящему изобретению являются особенно активными против репликации вируса денге. Известно четыре отдельных, но тесно связанных серотипов флавивируса денге (DENV-1, -2, -3 и -4). Денге является эндемичным в большей части тропических и субтропических регионов по всему миру, преимущественно в городских и полугородских областях. Согласно Всемирной Организации Здравоохранения (WHO) 22,5 миллиарда человек, из которых 1 миллиард детей, подвержены риску инфекции DENV (WHO, 2002). Каждый год во всем мире происходит приблизительно от 50 до 100 миллионов случаев лихорадки денге [DF], полмиллиона случаев острого заболевания, вызванного денге (т.е., геморрагическая форма лихорадки денге [DHF] и шок при геморрагической лихорадке денге [DSS]) и более чем 20000 смертей. DHF стало главное причиной госпитализации и смерти среди детей в эпидемических областях. В общей сложности денге является самой распространенной причиной арбовирусного заболевания. Из-за недавних крупных вспышек в странах, расположенных в Латинской Америке, Юго-Восточной Азии и Западной части Тихого Океана (включая Бразилию, Пуэрто-Рико, Венесуэлу, Камбоджу, Индонезию, Вьетнам, Таиланд), в последние годы количество случаев денге сильно увеличилось. Не только количество случаев денге возрастает, поскольку заболевания распространяются на новые области, но и вспышки имеют склонность быть более серьезными.

Для предупреждения и/или борьбы с заболеванием, вызванным денге, единственными доступными способами в настоящее время являются стратегии истребления москитов для борьбы с переносчиком. Хотя в разработке вакцин против денге делаются успехи, также встречается много сложностей. Они предусматривают существование феномена, называемого зависимое от антитела усиление (ADE). Излечение от инфекции, вызванной одним серотипом, дает пожизненный иммунитет против такого серотипа, но обеспечивает только частичную и временную защиту от последующей инфекции, вызванной одним из других трех серотипов. После инфицирования другим серотипом предшествующие гетерологические антитела образуют комплексы с заново инфицирующим серотипом вируса денге, но не

нейтрализуют патоген. Вместо этого полагали, что вход вируса в клетки облегчен, что приводит к неконтролируемой репликации вируса и более высокому пику титров вируса. Как при первичных, так и вторичных инфекциях, более высокие титры вирусов связаны с более серьезными заболеваниями, вызванными денге. Поскольку материнские антитела могут легко переходить к ребенку при кормлении грудью, это может быть одной из причин, по которой дети более подвержены серьезному заболеванию, вызванному денге, чем взрослые.

В локализациях с двумя или несколькими серотипами, распространяющихся одновременно, также называемых гиперэндемические области, риск серьезного заболевания денге существенно выше из-за повышенного риска подвергания вторичной, более тяжелой инфекции. Более того, в ситуации гиперэндемии вероятность появления более вирулентных штаммов увеличена, что в свою очередь увеличивает вероятность геморрагической формы лихорадки денге (DHF) или шока при геморрагической лихорадке денге.

При использовании одного или нескольких соединений по настоящему изобретению или определенных в настоящем описании формул:

- соединение(я) может(гут) быть введено(ны) животному или млекопитающему (включая человека), которого лечат, любым способом, хорошо известным из области техники, т. е., перорально, интраназально, подкожно, внутримышечно, внутрикожно, внутривенно, внутриартериально, парентерально или катетеризацией.

- терапевтически эффективное количество полученного(ых) соединения(й), особенно для лечения вирусных инфекций у людей и других млекопитающих, предпочтительно представляет собой флавивирусное репликационное ингибирующее количество формул, определенных в настоящем описании, и соответствует количеству, которое обеспечивает уровень плазмы между 1 мкг/мл и 100 мг/мл, необязательно 10 мг/мл.

Кроме того, настоящее изобретение относится к способу профилактики или лечения вирусных инфекций у субъекта или пациента путем введения нуждающемуся в этом пациенту терапевтически эффективного количества соединений по настоящему изобретению. Терапевтически эффективное количество соединения(й), особенно для лечения вирусных инфекций у людей и других млекопитающих, предпочтительно представляет собой флавивирусное репликационное ингибирующее количество. Подходящая дозировка, как правило, находится в диапазоне от 0,001 мг до 60 мг,

необязательно, от 0,01 мг до 10 мг, необязательно, от 0,1 мг до 1 мг в сутки на кг массы тела людей. В зависимости от патологического состояния, которое лечат, и от состояния пациента указанное эффективное количество может быть разделено на несколько подъединиц в сутки или может быть введено при интервалах более чем одни сутки.

Как является общепринятым в области техники, оценка синергического эффекта в комбинации лекарственного средства может быть проведена путем анализа количественного описания взаимодействий между отдельными лекарственными средствами с применением правила среднего воздействия, описанного Chou et al. в *Adv. Enzyme Reg.* (1984) 22:27. Кратко, это правило утверждает, что взаимодействия (синергизм, аддитивность, антагонизм) между двумя лекарственными средствами могут быть количественно выражены с применением показателя аддитивности (далее называется CI), который определен следующим уравнением:

$$CI_x = \frac{ED_x^{1c}}{ED_x^{1a}} + \frac{ED_x^{2c}}{ED_x^{2a}},$$

где ED_x представляет собой дозу первого или, соответственно, второго лекарственного средства, используемого отдельно (1a, 2a) или в комбинации со вторым или, соответственно, первым лекарственным средством (1c, 2c), что необходимо для образования заданного эффекта. Указанное первое и второе лекарственное средство обладает синергичными или аддитивными или антагонистическими эффектами в зависимости от $CI < 1$, $CI = 1$ или $CI > 1$, соответственно.

Синергичная активность фармацевтических композиций или объединенных препаратов по настоящему изобретению против вирусной инфекции также может быть легко определена при помощи одного или нескольких испытаний, таких как без ограничения способ изоболограммы, как ранее описано Elion et al. в *J. Biol. Chem.* (1954) 208:477-488 и Baba et al. в *Antimicrob. Agents Chemother.* (1984) 25:515-517, с применением EC_{50} для расчета фракционной ингибирующей концентрации (далее называемой FIC). Если минимальный индекс FIC, соответствующий FIC объединенных соединений (например, $FIC_x + FIC_y$), равен 1,0, комбинации являются так называемыми аддитивными; если он равен от 1,0 до 0,5, комбинация определена как подсинергичная, и если он ниже 0,5, комбинация определена как синергичная. Если минимальный индекс FIC равен от 1,0 до 2,0, комбинация определена как подантагонистическая и если он выше, чем 2,0, комбинация определена как антагонистическая.

Правило может быть использовано относительно комбинации различных противовирусных лекарственных средств по настоящему изобретению или относительно комбинации противовирусных лекарственных средств по настоящему изобретению с другими лекарственными средствами, которые проявляют противовирусную активность или которые стимулируют иммунный ответ.

Таким образом, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции или объединенному препарату с синергическими эффектами против вирусной инфекции и содержащему:

или

A)

(a) комбинацию двух или нескольких соединений по настоящему изобретению и

(b) необязательно один или несколько фармацевтических наполнителей или фармацевтически приемлемых носителей,

для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении или предупреждении флавивирусной инфекции,

или

B)

(c) один или несколько противовирусных агентов и/или иммуностимулирующих агентов и

(d) по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению и

(e) необязательно один или несколько фармацевтических наполнителей или фармацевтически приемлемых носителей,

для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении или предупреждении флавивирусной инфекции.

Подходящие противовирусные агенты для включения в синергичные противовирусные композиции или объединенные препараты по настоящему изобретению содержат рибавирин.

Подходящие иммуностимулирующие агенты для включения в синергичные противовирусные композиции или объединенные препараты по настоящему изобретению содержат интерферон.

Фармацевтическая композиция или объединенный препарат с синергичной активностью против вирусной инфекции согласно настоящему изобретению могут содержать соединения по настоящему изобретению по широкому диапазону

содержания в зависимости от предполагаемого применения и ожидаемого эффекта препарата. Как правило, содержание соединения по настоящему изобретению для включения в синергичные противовирусные композиции по настоящему изобретению объединенного препарата находится в диапазоне от 0,1 до 99,9% по массе, предпочтительно, от 1 до 99% по массе, более предпочтительно, от 5 до 95% по массе.

Согласно конкретному варианту осуществления настоящего изобретения соединения по настоящему изобретению могут использоваться в комбинации с другими терапевтическими агентами для лечения или профилактики флавивирусных инфекций, более предпочтительно, инфекций вируса денге. Таким образом, настоящее изобретение относится к применению композиции, содержащей:

(a) одно или несколько соединений описанных в настоящем изобретении формул и

(b) один или несколько ингибиторов пикорнавирусных ферментов в качестве биологически активных агентов в соответствующих пропорциях, например, с получением синергического эффекта против флавивирусной инфекции, в частности, инфекции, вызванной вирусом денге, у млекопитающих, например, в форме объединенного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при терапии вирусной инфекции.

В более общем смысле, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (A), (B), (C), (D-1), (D-2), (E), (F) и (G), и всем его вариантам осуществления, применимым в качестве агентов с биологической активностью (в частности, с противовирусной активностью) или в качестве диагностических агентов. Любое из применений, упомянутых относительно настоящего изобретения, может быть ограничено немедицинским применением, нетерапевтическим применением, недиагностическим применением или исключительно in vitro применением, или применением, связанным с клетками, отдаленных от животного.

В более общем смысле, настоящее изобретение относится к соединениям формулы (A), (B), (C), (D-1), (D-2), (E), (F), (G), (H), (I), (J), и всем его вариантам осуществления, применимым в качестве агентов с биологической активностью (в частности, с противовирусной активностью) или в качестве диагностических агентов. Любое из применений, упомянутых относительно настоящего изобретения, может быть ограничено немедицинским применением, нетерапевтическим применением, недиагностическим применением или исключительно in vitro применением, или применением, связанным с клетками, отдаленных от животного.

Специалисты настоящей области техники также признают, что соединения по настоящему изобретению могут существовать во многих различных состояниях протонирования в зависимости, среди прочего, от значения pH их окружающей среды. Тогда как представленные в настоящем описании структурные формулы представляют соединения только в одном из нескольких возможных состояний протонирования, будет понятным, что эти структуры являются только иллюстративными и что настоящее изобретение не ограничено никаким конкретным состоянием протонирования – подразумевается, что любое и все протонированные формы соединений подпадают под объем настоящего изобретения.

Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемые соли» означает терапевтически активные нетоксичные солевые формы, которые способны образовывать соединения указанных в настоящем описании формул. Таким образом, соединения по настоящему изобретению необязательно включают в себя соли представленных соединений, особенно, фармацевтически приемлемые нетоксичные соли, содержащие, например, Na^+, Li^+, K^+, $NH4^+$, Ca^{2+} и Mg^{2+}. Такие соли могут включать в себя соли, которые получены комбинацией соответствующих катионов, таких как ионы щелочных и щелочноземельных металлов или ионы аммония и четвертичных амино с анионным фрагментом кислоты, типично, карбоновой кислоты. Соединения по настоящему изобретению могут нести несколько положительных или отрицательных зарядов. Суммарный заряд соединений по настоящему изобретению может быть или положительным, или отрицательным. Как правило, любые связанные противоионы обусловлены способами синтеза и/или выделения, при помощи которых получали соединения. Типичные противоионы включают в себя без ограничения аммоний, натрий, калий, литий, галиды, ацетат, трифторацетат, и т. д., и их смеси. Будет понятно, что идентичность любого связанного противоиона не является критическим признаком настоящего изобретения, и что настоящее изобретение охватывает соединения совместно с любым типом проивоиона. Более того, поскольку соединения могут существовать в многообразных различных формах, предусматривается, что настоящее изобретение охватывает не только формы соединений, которые связаны с противоионами (например, сухие соли), но также и формы, которые не связаны с противоионами (например, водные или органические растворы). Как правило, металлические соли получали путем осуществления взаимодействия гидроксида металла с соединением по настоящему изобретению. Примеры металлических солей, которые получали таким образом, представляют собой

соли, содержащие Li^+, Na^+ и K^+. Менее растворимая металлическая соль может быть осаждена из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла. Кроме того, соли могут быть образованы из кислотного добавления определенных органических и неорганических кислот к основным центрам, типично, аминам, или к кислотным группам. Примеры таких подходящих кислот включают в себя, например, неорганические кислоты, такие как галоидоводородные кислоты, например, хлорводородную или бромводородную кислоту, серную кислоту, азотную кислоту, фосфорную кислоту и т. п.; или органические кислоты, такие как, например, уксусная, пропановая, гидроксиуксусная, 2-гидроксипропановая, 2-оксопропановая, молочная, пировиноградная, щавелевая (т. е., этандионовая), малоновая, янтарная (т. е., бутандионовая кислота), малеиновая, фумаровая, яблочная, виннокаменная, лимонная, метансульфоновая, этансульфоновая, бензолсульфоновая, пара-толуолсульфоновая, циклогексансульфамовая, салициловая (т. е., 2-гидроксибензойная), пара-аминосалициловая и т. п. Более того, этот термин также включает в себя сольваты, которые способны образовывать соединения согласно представленным в описании формулам, а также их соли, такие как, например, гидраты, алкоголяты и т. п. В заключение, следует понимать, что представленные в настоящем описании композиции содержат соединения по настоящему изобретению в их неионизированной, а также цвиттерионной форме и комбинации со стехиометрическими количествами воды, как в гидратах.

Также в объем настоящего изобретения включены соли исходных соединений с одной или несколькими аминокислотами, особенно, аминокислотами природного происхождения, обнаруженные как белковые компоненты. Как правило, аминокислота представляет собой кислоту, несущую боковую цепь с основной или кислотной группой, например, лизин, аргинин или глутаминовую кислоту, или нейтральной группой, такой как глицин, серин, треонин, аланин, изолейцин или лейцин.

Соединения по настоящему изобретению также включают в себя их физиологически приемлемые соли. Примеры физиологически приемлемых солей соединений по настоящему изобретению включают в себя соли, полученные из подходящего основания, например, щелочного металла (например, натрий), щелочноземельного (например, магний), аммония и NX_4^+ (где X представляет собой C_1-C_4алкил). Физиологически приемлемые соли атома водорода или аминогруппы включают в себя соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, молочная, фумаровая, виннокаменная, малеиновая, малоновая, яблочная, изэтиновая,

лактобионовая и янтарная кислоты; органических сульфоновых кислот, таких как метансульфоновая, этанесульфоновая, бензолсульфоновая и пара-толуолсульфоновая кислоты; и неорганических кислот, таких как хлорводородная, серная, фосфорная и сульфамовая кислоты. Физиологически приемлемые соли соединения, содержащего гидроксигруппы, включают в себя анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X типично независимо выбран из H или C_1-C_4алкильной группы). Тем не менее, соли кислот или оснований, которые не являются физиологически приемлемыми, также могут быть использованы, например, при получении или очистке физиологически приемлемого соединения. Все соли, полученные или не полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания, находятся в пределах объема настоящего изобретения.

Предпочтительными анионами для образования фармацевтически приемлемых кислотно-аддитивных солей являются ацетат, бензолсульфонат, бензоат, бикарбонат, битартрат, бромид, эдетат кальция, камсилат, карбонат, хлорид, цитрат, дигидрохлорид, эдетат, эдизилат, эстолат, эзилат, фумарат, глюцептат, глюконат, глутамат, гликолиларсанилат, гексилрезорцинат, гидрабамин, гидробромид, гидрохлорид, гидроксинафтоат, йодид, изетионат, лактат, лактобионат, малат, малеат, манделат, мезилат, метилбромид, метилнитрат, метилсульфат, мукат, напзилат, нитрат, памоат (эмбонат), пантотенат, фосфат/дифосфат, полигалактуронат, салицилат, стеарат, субацетат, сукцинат, сульфат, таннат, тартрат, теоклат, триэтиодид и т. п.

Предпочтительными катионами для образования фармацевтически приемлемых основных солей являются бензатин, хлорпрокаин, холин, диэтаноламин, этилендиамин, меглюмин, прокаин и т. п.; и те, которые образованы из металлических катионов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т. п.

Используемый в настоящем описании, и если не отмечено иное, термин «энантиомер» означает каждую отдельную оптически активную форму соединения по настоящему изобретению с оптической чистотой или энантиомерным избытком (как определено стандартными способами из известной области техники) по меньшей мере 80% (т. е., по меньшей мере 90% одного энантиомера и самое большее 10% другого энантиомера), предпочтительно, по меньшей мере 90% и более предпочтительно по меньшей мере 98%.

Используемый в настоящем описании термин «изомеры» означает все возможные изомерные формы, включающие в себя таутомерные и стереохимические формы, которыми могут обладать соединения формул согласно настоящему

изобретению, но не включая позиционные изомеры. Как правило, представленные в настоящем описании структуры являются примерами только одной таутомерной или резонансной формы соединений, но также рассмотрены соответствующие альтернативные конфигурации. Если не отмечено иное, химическое обозначение соединений обозначает смесь всех возможных стереохимических изомерных форм, указанные смеси содержат все диастереомеры и энантиомеры (поскольку соединения формул по настоящему изобретению может содержать по меньшей мере один хиральный центр) основной молекулярной структуры, а также стереохимически чистые или обогащенные соединения. Более конкретно, стереогенные центры могут быть или в R-, или в S-конфигурации и многократные связи могут обладать или цис-, или транс-конфигурацией.

Чистые изомерные формы указанных соединений определены как изомеры, в основном не содержащие других энантиомерных или диастереомерных форм той же основной молекулярной структуры. В частности, термин «стереоизомерно чистый» или «хирально чистый» относится к соединениям со стереоизомерным избытком по меньшей мере приблизительно 80% (т. е., по меньшей мере 90% одного изомера и самое большее 10% других возможных изомеров), предпочтительно по меньшей мере 90%, более предпочтительно по меньшей мере 94% и наиболее предпочтительно по меньшей мере 97%. Термины «энантиомерно чистый» и «диастереомерно чистый» следует понимать подобным образом, учитывая энантиомерный избыток, соответственно, диастереомерный избыток, рассматриваемой смеси.

Разделение стереоизомеров выполняли стандартными способами, известными специалистам настоящей области техники. Один энантиомер соединения по настоящему изобретению может быть отделен в основном свободным от его противоположного энантиомера способом, таким как образование диастереомеров с применением оптически активных разделяющих агентов («Stereochemistry of Carbon Compounds», (1962) E. L. Eliel, McGraw Hill; Lochmuller, C. H., (1975) J. Chromatogr., 113:(3) 283-302). Разделение изомеров в смеси может быть выполнено любым подходящим способом, включая: (1) образование ионных, диастереомерных солей с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомерных соединений с хиральными дериватизирующими реагентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые энантиомеры, или (3) энантиомеры могут быть разделены непосредственно при хиральных условиях. При способе (1) диастереомерные соли могут быть образованы

путем осуществления взаимодействия энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, а-метил-b-фенилэтиламин (амфетамин) и т. п., с асимметричными соединениями, несущими кислотные функциональные группы, такие как карбоновая кислота и сульфоновая кислота. Диастереомерные соли могут быть спровоцированы к разделению фракционной кристаллизацией или ионной хроматографией. Для разделения оптических изомеров аминосоединений добавление хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфорсульфоновая кислота, виннокаменная кислота, миндальная кислота или молочная кислота, может привести к образованию диастереомерных солей. Альтернативно, способом (2) расщепляемый субстрат может взаимодействовать с одним энантиомером хирального соединения с образованием диастереомерной пары (Eliel, E. and Wilen, S. (1994) Stereochemistry of Organic Compounds, John Wiley & Sons, Inc., p. 322). Диастереомерные соединения могут быть образованы путем осуществления взаимодействия асимметричных соединений с энантиомерно чистыми хиральными дериватизирующими реагентами, такими как ментильные производные, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом с получением свободного, энантиомерно обогащенного ксантена. Способ определения оптической чистоты включает в себя образование хиральных сложных эфиров, таких как ментиловый сложный эфир или сложный эфир Мошера, а-метокси-а-(трифторметил)фенилацетат (Jacob III. (1982) J. Org. Chem. 47:4165), рацемической смеси и анализ спектра ЯМР на присутствие двух атропизомерических диастереомеров. Стабильные диастереомеры могут быть разделены и выделены нормальной- и обращено-фазовой хроматографией с последующими способами разделения атропизомерических нафтилизохинолинов (Hoye, T., WO 96/15111). При способе (3) рацемическую смесь двух асимметричных энантиомеров разделяли при помощи хроматографии с применением хиральной неподвижной фазы. Подходящими хиральными неподвижными фазами являются, например, полисахариды, в частности, производные целлюлозы или амилозы. Коммерчески доступными хиральными неподвижными фазами на основе полисахарида являются ChiralCel™ CA, OA, OB5, OC5, OD, OF, OG, OJ и OK и Chiralpak™ AD, AS, OP(+) и OT(+). Соответствующие элюенты или подвижные фазы для применения в комбинации с указанными полисахаридными хиральными неподвижными фазами представляют собой гексан и т. п., модифицированный спиртом, таким как этанол, изопропанол и т. п. («Chiral Liquid Chromatography» (1989) W. J. Lough, Ed. Chapman and Hall, New York; Okamoto, (1990) «Optical resolution of dihydropyridine enantiomers by

High-performance liquid chromatography using phenylcarbamates of polysaccharides as a chiral stationary phase», J. of Chromatogr. 513:375-378).

Термины цис- и транс- в настоящем описании использовали согласно номенклатуре по Химической реферативной службе и включают в себя ссылки на положения заместителей на кольцевом фрагменте. Абсолютная стереохимическая конфигурация соединений формулы (1) может быть легко определена специалистами настоящей области техники с применением хорошо известных способов, таких как, например, рентгенография.

Соединения по настоящему изобретению могут быть составлены с традиционными носителями и наполнителями, которые могут быть выбраны согласно стандартной практике. Таблетки будут содержать наполнители, глиданты, заполнители, связующие и т. п. Водные составы получали в стерильной форме, и если они предназначены для доставки отличным от перорального введения способом, как правило, они будут изотоническими. Составы необязательно содержат наполнители, которые изложены в «Handbook of Pharmaceutical Excipients» (1986) и включают в себя аскорбиновую кислоту и другие антиоксиданты, хелатирующие агенты, такие как EDTA, углеводы, такие как декстрин, гидроксиалкилцеллюлоза, гидроксиалкилметилцеллюлоза, стеариновая кислота и т. п.

Далее, используемый по настоящему изобретению термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает любой материал или вещество, с которым активный ингредиент составлен с целью облегчения его нанесения или распространения на локус, который лечат, например, путем растворения, диспергирования или рассеивания указанной композиции, и/или с целью облегчения его хранения, транспорта или обработки без ослабления его эффективности. Фармацевтически приемлемый носитель может быть в твердой форме, или в жидкой, или в газообразной, которую сжимали с образованием жидкости, т. е. композиции по настоящему изобретению могут подходящим образом использоваться как концентраты, эмульсии, растворы, грануляты, дусты, спреи, аэрозоли, суспензии, мази, кремы, таблетки, пеллеты или порошки.

Подходящие фармацевтические носители для применения в некоторых фармацевтических композициях и их составе являются хорошо известными специалистам настоящей области техники, и нет никакого конкретного ограничения относительно их выбора в пределах настоящего изобретения. Также они могут включать в себя добавки, такие как смачивающие агенты, диспергаторы, клейкие вещества, адгезивы, эмульгаторы, растворители, покрытия, противобактериальные и

противогрибковые агенты (например, фенол, сорбиновая кислота, хлорбутанол), изотонические агенты (такие как сахара или хлорид натрия) и т. п., при условии, что они соответствуют фармацевтической практике, т. е., носители и добавки, которые не создают необратимое повреждение млекопитающим. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены любым известным способом, например, однородным смешиванием, покрытием и/или измельчением активных ингредиентов одностадийным или многостадийными процедурами с выбранным материалом-носителем и, по необходимости, с другими добавками, такими как поверхностно-активные агенты. Также они могут быть получены микронизацией, например, с целью получения их в форме микросфер, обычно характеризующихся диаметром от приблизительно 1 до 10 гм, а именно для изготовления микрокапсул для контролируемого или замедленного высвобождения активных ингредиентов.

Используемые в фармацевтических композициях по настоящему изобретению подходящие поверхностно-активные агенты, также известные как эмульгатор или эмульсификатор, представляют собой неионные, катионные и/или анионные вещества с хорошими эмульгирующими, диспергирующими и/или смачивающими свойствами. Подходящие анионные поверхностно-активные вещества включают как растворимые в воде мыла, так и растворимые в воде синтетические поверхностно-активные агенты. Подходящие мыла представляют собой щелочные или щелочноземельные металлические соли, незамещенные или замещенные аммонийные соли высших жирных кислот (C_{10}-C_{22}), например, натриевые или калиевые соли олеиновой или стеариновой кислоты, или смеси натуральной жирной кислоты, получаемые из кокосового масла или таллового масла. Синтетические поверхностно-активные вещества включают в себя натриевые или кальциевые соли полиакриловых кислот; сульфонаты и сульфаты жирных кислот; производные сульфированных бензимидазолов и алкиларилсульфонаты. Сульфонаты или сульфаты жирных кислот, как правило, находятся в форме щелочных или щелочноземельных металлических солей, незамещенных аммонийных солей или аммонийных солей, замещенных алкильным или ацильным радикалом с 8 - 22 атомами углерода, например, натриевой или кальциевой соли лигносульфоновой кислоты или додецилсульфокислоты или смеси сульфатов жирного спирта, полученной из природных жирных кислот, щелочных или щелочноземельных металлических солей сложных эфиров серной или сульфоновой кислоты (например, лаурилсульфат натрия) и сульфоновых кислот аддуктов жирного спирта/этиленоксида. Подходящие сульфированные бензимидазольные производные

предпочтительно содержат 8 - 22 атома углерода. Примеры алкиларилсульфонатов представляют собой натриевые, кальциевые или аминоспиртовые соли додецилбензолсульфоновой кислоты или дибутилнафталинсульфоновой кислоты или продукта конденсации нафталинсульфоновой кислоты/формальдегида. Также подходящими являются соответствующие фосфаты, например, соли сложного эфира фосфорной кислоты и аддукт пара-нонилфенола с этилен- и/или пропиленоксидом, или фосфолипиды. Подходящими для этой цели фосфолипидами являются природные (происходящие из животных или растительных клеток) или синтетические фосфолипиды цефалинового или лецитинового типа, такие как, например, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин, фосфатидилглицерин, лизолецитин, кардиолипин, диоктанилфосфатидилхолин, дипальмитоилфосфатидилхолин и их смеси.

Подходящие неионные поверхностно-активные вещества включают в себя полиэтоксилированные и полипропоксилированные производные алкилфенолов, жирных спиртов, жирных кислот, алифатических аминов или амидов, содержащие по меньшей мере 12 атомов углерода в молекуле, алкиларенсульфонаты и диалкилсульфосукцинаты, такие как производные полигликолевого эфира алифатических и циклоалифатических спиртов, насыщенных и ненасыщенных жирных кислот и алкилфенолов, причем указанные производные предпочтительно содержат 3 - 10 групп гликолевого эфира и 8 - 20 атомов углерода в (алифатическом) углеводородном фрагменте и 6 - 18 атомов углерода в алкильном фрагменте алкилфенола. Дополнительные подходящие неионные поверхностно-активные вещества представляют собой растворимые в воде аддукты полиэтиленоксида с полипропиленгликолем, этилендиаминополипропиленгиколь, содержащий от 1 до 10 атомов углерода в алкильной цепи, аддукты которого содержат от 20 до 250 групп этиленгликолевого эфира и/или от 10 до 100 групп пропиленгликолевого эфира. Как правило, такие соединения содержат от 1 до 5 этиленгликолевых единиц на единицу пропиленгликоля. Типичные примеры неионных поверхностно-активных веществ представляют собой нонилфенол-полиэтоксиэтанол, полиголиколевые эфиры касторового масла, аддукты полипропилена/полиэтиленоксида, трибутилфеноксиполиэтоксиэтанол, полиэтиленгликоль и октилфеноксиполиэтоксиэтанол. Сложные жирнокислотные эфиры полиэтиленсорбитана (такие как полиоксиэтиленсорбитантриолеат), глицерин, сорбитан, сахароза и пентаэритритол также представляют собой подходящие неионные

поверхностно-активные вещества.

Подходящие катионные поверхностно-активные вещества включают в себя четвертичные аммонийные соли, в частности, галиды, содержащие 4 углеводородных радикала, необязательно замещенные галогеном, фенилом, замещенным фенилом или гидрокси; например, четвертичные аммонийные соли, содержащие в качестве N-заместителя по меньшей мере один C8-C22 алкильный радикал (например, цетил, лаурил, пальмитил, миристил, олеил и т. п.) и, в качестве дополнительных заместителей, незамещенные или галогенированные низшие алкильные, бензильные и/или гидрокси-низшие алкильные радикалы.

Более подробное описание поверхностно-активных агентов, подходящих для этой цели, может быть обнаружено, например, в «McCutcheon's Detergents and Emulsifiers Annual» (MC Publishing Crop., Ridgewood, New Jersey, 1981), «Tensid-Taschenbucw», 2 d ed. (Hanser Verlag, Vienna, 1981) и «Encyclopaedia of Surfactants, (Chemical Publishing Co., New York, 1981).

Соединения по настоящему изобретению и их физиологически приемлемые соли (далее совместно называются активные ингредиенты) могут быть введены любым путем, подходящим для состояния, которое лечат, подходящие пути включают пероральный, ректальный, назальный, местный (включая глазной, трансбуккальный и сублингвальный), вагинальный и парентеральный (включая подкожный, внутримышечный, внутривенный, внутрикожный, подоболочечный и эпидуральный). Предпочтительный путь введения может изменяться, например, с состоянием реципиента.

Тогда как для активных ингредиентов является возможным введение их отдельно, предпочтительно предоставлять их в качестве фармацевтических составов. Составы, как и для ветеринарного применения, так и для применения человеком, по настоящему изобретению содержат по меньшей мере один активный ингредиент, как описано выше, вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями, соответственно и необязательно другими терапевтическими ингредиентами. Носитель(и) необязательно является(ются) «приемлемым(и)» в том смысле, чтобы быть совместимым(и) с другими ингредиентами состава и быть не вредными для их реципиента. Составы содержат носители, которые подходят для перорального, ректального, назального, местного (включая трансбуккальный и сублингвальный), вагинального или парентерального (включая подкожное, внутримышечное, внутривенное, внутрикожное, подоболочечное и эпидуральное)

введения. Составы удобно могут быть представлены в стандартной лекарственной форме и могут быть получены любым из способов, хорошо известным из области фармации. Такие способы включают в себя стадию приведения в объединение активного ингредиента с носителем, который составляет один или несколько вспомогательных ингредиентов. В общем случае, составы получали путем равномерного и непосредственного приведения в объединение активного ингредиента с жидкими носителями или мелкодисперсными твердыми носителями или с тем, и другим и затем, при необходимости, придания формы продукту.

Составы по настоящему изобретению, которые подходят для перорального введения, могут быть представлены как дискретные единицы, такие как капсулы, крахмальные капсулы или таблетки, каждая содержит предопределенное количество активного ингредиента; в виде порошка или гранул; в виде раствора или суспензии в водной жидкости или неводной жидкости; или в виде жидкой эмульсии масло-в-воде или жидкой эмульсии вода-в-масле. Активный ингредиент также может присутствовать как болюс, электуарий или паста.

Таблетка может быть получена путем сдавливания или прессования, необязательно с одним или несколькими вспомогательными ингредиентами. Сдавленные таблетки могут быть получены путем сдавливания в подходящем устройстве активного ингредиента в сыпучей форме, например, в виде порошка или гранул, необязательно смешанного со связующим, смазывающим веществом, инертным разбавителем, консервантом, поверхностно-активным или диспергирующим агентом. Спрессованные таблетки могут быть получены прессованием в подходящем устройстве смеси порошкообразного соединения, увлажненной инертным жидким разбавителем. Таблетки необязательно могут быть покрыты или быть шероховатыми, и они могут быть составлены с получением медленного или контролируемого высвобождения в них активного ингредиента. Для глазных инфекций или инфекций других наружных тканей, например, рта и кожи, составы необязательно наносили в виде местной мази или крема, содержащего активный(е) ингредиент(ы) в количестве, например, от 0,075 до 20% масса/масса (включая активный(е) ингредиент(ы) в диапазоне от 0,1% и 20% с шагом 0,1% масса/масса, например, 0,6% масса/масса, 0,7% масса/масса, и т. д.), предпочтительно, от 0,2 до 15% масса/масса и наиболее предпочтительно, от 0,5 до 10% масса/масса. При составлении в виде мази активные ингредиенты могут быть использованы или с парафиновой, или со смешивающейся с водой мазевой основой. Альтернативно, активные ингредиенты могут быть составлены в виде крема с кремовой

основой масло-в-воде. При необходимости водная фаза кремовой основы может включать в себя, например, по меньшей мере 30% масса/масса многоатомного спирта, т. е. спирта с двумя или несколькими гидроксильными группами, такими как пропиленгликоль, бутан-1,3-диол, маннит, сорбит, глицерин и полиэтиленгликоль (включая PEG400) и их смеси. Местные составы могут желаемо включать в себя соединение, которое усиливает поглощение или проникновение активного ингредиента через кожу или другие пораженные зоны. Примеры таких дермальных усиливающих проникновение агентов включают в себя диметилсульфоксид и связанные аналоги.

Масляная фаза эмульсий по настоящему изобретению может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Тогда как фаза может содержать только эмульсификатор (в прочих случаях известный как эмульгатор), желательным является содержание смеси по меньшей мере одного эмульсификатора с жиром или маслом или с жиром и маслом. Необязательно, гидрофильный эмульсификатор включен в состав вместе с липофильным эмульсификатором, который действует как стабилизатор. Также является предпочтительным включать и масло, и жир. Вместе эмульгатор(ы) с или без стабилизатора(ов) составляют так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая образует масляную дисперсную фазу кремовых составов.

Выбор подходящих масел или жиров для состава основан на достижении желаемых косметических свойств, так как растворимость активного соединения в большинстве масел, вероятно используемых в составах фармацевтических эмульсий, очень низкая. Таким образом, крем необязательно должен быть нежирным, не оставляющим пятен и смываемым продуктом с подходящей консистенций с целью избегания протекания из туб или других контейнеров. Могут быть использованы моно- или диосновные алкильные сложные эфиры с неразветвленной или разветвленной цепью, такие как диизоадипат, изоцетилстеарат, пропиленгликолевый сложный диэфир жирных кислот кокосового масла, изопропилмиристат, децилолеат, изопропилпальмитат, бутилстеарат, 2-этилгексилпальмитат или смесь сложных эфиров с разветвленной цепью, известных как Crodamol CAP, последние три были предпочтительными сложными эфирами. Они могут быть использованы отдельно или в комбинации в зависимости от требуемых свойств. Альтернативно, могут быть использованы липиды с высокой точкой плавления, такие как белый мягкий парафин и/или жидкий парафин или другие минеральные масла.

Составы, подходящие для местного нанесения на глаз, также включают в себя

глазные капли, где активный ингредиент растворен или суспендирован в подходящем носителе, особенно, в водном растворителе для активного ингредиента. Активный ингредиент необязательно присутствует в таких составах в концентрации от приблизительно 0,5 до 20%, преимущественно, от 0,5 до 10%, в частности, приблизительно 1,5% масса/масса. Составы, подходящие для местного применения во рту, включают в себя лепешки, содержащие активный ингредиент в ароматизированной основе, как правило, сахарозу и гуммиарабик или трагакантовую камедь; пастилки, содержащие активный ингредиент в инертной основе, такой как желатин и глицерин, или сахарозу и гуммиарабик; и жидкости для полоскания рта, содержащие активный ингредиент в подходящем жидком носителе.

Составы для ректального введения могут быть представлены в виде суппозитория с подходящим основанием, содержащим, например, какао-масло или салицилат. Составы, подходящие для назального введения, если носителем является твердое вещество, включают в себя крупный порошок с размером частиц, например, в диапазоне от 20 до 500 микрон (включая размер частиц в диапазоне от 20 до 500 микрон с шагом из 5 микрон, например, 30 микрон, 35 микрон, и т. д.), которые вводили способом, при котором использовали вдох, например, быстрым вдыханием через носовой канал из контейнера порошка, который держали близко к носу. Подходящие составы, где носителем является жидкость, для введения в виде, например, назального спрея или в виде назальных капель, включают в себя водные или масляные растворы активного ингредиента. Составы, подходящие для аэрозольного применения, могут быть получены традиционными способами и могут быть доставлены при помощи других терапевтических агентов.

Составы, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде пессариев, тампонов, кремов, гелей, паст, пен или спреевых составов, содержащих вдобавок к активному ингредиенту такие носители, которые из известного уровня техники являются подходящими.

Составы, подходящие для парентерального введения, включают в себя водные и неводные стерильные инъекционные растворы, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостаты и жидкие фазы, которые делают состав изотоническим с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать в себя суспендирующие агенты и загустители. Составы могут быть представлены в однодозовых или многодозовых контейнерах, например, герметизированных ампулах и сосудах, и могут храниться при

условии сушки сублимацией (лиофилизирование), при котором требуется только добавление стерильного жидкого носителя, например, вода для инъекций, непосредственно перед применением. Непредусмотренные инъекционные растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида.

Предпочтительными единицами дозированных составов являются такие, которые содержат суточную дозу или единицу суточной поддозы, как описано выше, или его подходящую фракцию, активного ингредиента.

Следует понимать, что вдобавок к конкретно упомянутым выше ингредиентам составы по настоящему изобретению могут включать в себя другие агенты, традиционные в области техники, принимая во внимание тип рассматриваемого состава, например, подходящие для перорального введения могут включать в себя ароматизаторы.

Соединения по настоящему изобретению могут быть использованы с получением фармацевтических составов контролируемого высвобождения, содержащих в качестве активного ингредиента одно или несколько соединений по настоящему изобретению («составы контролируемого высвобождения»), в которых высвобождение активного ингредиента может контролироваться и регулироваться для позволения менее частого дозирования или для улучшения фармакокинетического профиля или профиля токсичности соединения по настоящему изобретению. Составы контролируемого высвобождения, адаптированные для перорального введения, при котором дискретные единицы содержат одно или несколько соединений по настоящему изобретению, могут быть получены традиционными способами.

Дополнительные ингредиенты могут быть включены в состав для контроля длительности действия активного ингредиента в композиции. Таким образом, композиции контролируемого высвобождения могут быть получены путем выбора подходящих полимерных носителей, таких как, например, сложных полиэфиров полиаминовых кислот, поливинилпирролидона, сополимеров этилена и винилацетата, метилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, протамина сульфата и т. п. Скорость высвобождения лекарственного средства и продолжительность действия также могут контролироваться включением в частицы активного ингредиента, например, микрокапсулы, полимерного вещества, такого как гидрогели, полимолочная кислота, гидроксиметилцеллюлоза, полиметилметакрилат и другие вышеописанные полимеры. Такие способы предусматривают коллоидные системы доставки лекарственного

средства, такие как липосомы, микросферы, микроэмульсии, наночастицы, нанокапсулы и т. д. В зависимости от пути введения фармацевтической композиции могут быть необходимы защитные покрытия. Фармацевтические формы, подходящие для инъецируемого применения, включают стерильные водные растворы или дисперсии и стерильные порошки для их непредусмотренного получения. Таким образом, типичные носители для этой цели включают биологически совместимые водные буферы, этанол, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и т. п., и их смеси.

Учитывая то, что если несколько активных ингредиентов использовали в комбинации, они не обязательно выводят их объединенный терапевтический эффект непосредственно в то же время у млекопитающего, которое лечили, соответствующая композиция также может быть в форме медицинского набора или упаковки, содержащей два ингредиента в отдельным, но смежных хранилищах или отделениях. Таким образом, согласно последнему контексту, каждый активный ингредиент может быть составлен некоторым образом, подходящим для пути введения, который отличается для другого ингредиента, например, один из них может быть в форме перорального или парентерального состава, тогда как другой находится в форме ампулы для внутривенной инъекции или аэрозоля.

Другой вариант осуществления настоящего изобретения относится к различным формам предшественника или «пролекарства» соединений по настоящему изобретению. Может быть желательным составить соединения по настоящему изобретению в форме химических веществ, которые сами по себе не являются существенно биологически активными, но которые при доставке животному будут подвергаться химическому взаимодействию, катализируемому нормальным функционированием организма животного, *inter alia*, ферментами, присутствующими в желудке или в сыворотке крови, причем указанное химическое взаимодействие обладает эффектом высвобождения соединения, как определено в настоящем описании. Таким образом, термин «пролекарство» относится к этим веществам, которые превращены *in vivo* в активный фармацевтический ингредиент.

Пролекарства по настоящему изобретению могут быть любой формы, подходящей для разработчика, например, сложные эфиры являются неограничивающими общими формами пролекарств. Тем не менее, в этом случае пролекарство может обязательно существовать в форме, где ковалентная связь расщепляется при действии фермента, присутствующего на намеченном месте.

Например, С-С ковалентная связь может быть селективно расщеплена одним или несколькими ферментами на указанном намеченном месте и, таким образом, может быть использовано пролекарство в форме, отличной от легко гидролизуемого предшественника, *inter alia* сложного эфира, амида и т. п. Аналог активного фармацевтического ингредиента в пролекарстве может характеризоваться различными структурами, такими как аминокислотная или пептидная структура, алкильными цепями, фрагментами сахаров и т. д., как известно из уровня техники.

В целях настоящего изобретения термин «терапевтически подходящее пролекарство» в представленном описании определен как «соединение, модифицированное так, чтобы быть превращенным *in vivo* в терапевтически активную форму или одним, или множественными биологическими превращениями при контакте с тканями животного, млекопитающего или человека, которым вводили пролекарство и без чрезмерной токсичности, раздражения или аллергической реакции и с достижением заданного терапевтического результата».

Более конкретно, используемый в настоящем описании термин «пролекарство» относится к неактивному или значительно менее активному производному соединения по настоящему изобретению, которое подвержено самопроизвольной или ферментативной трансформации в организме для высвобождения фармакрлогически активной формы соединения. Для содержательного объема ссылались на Rautio J. et al. («Prodrugs: design and clinical applications» Nature Reviews Drug Discovery, 2008, doi: 10,1038/nrd2468).

Соединения по настоящему изобретению необязательно ковалентно связаны с нерастворимым матриксом и используются для аффинной хроматографии (разделений, в зависимости от природы групп соединений, например, соединения с боковым арилом применимы в разделениях методом гидрофобной аффинной хроматографии.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с применением ряда химических реакций, хорошо известных специалистам настоящей области техники, в общей сложности составляя способ получения указанных соединений, и они представлены далее. Дополнительно описанные способы предназначены только в качестве примеров и не предназначены ограничивать объем настоящего изобретения.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены согласно общей процедуре, представленной на следующих схемах.

Схема 1:

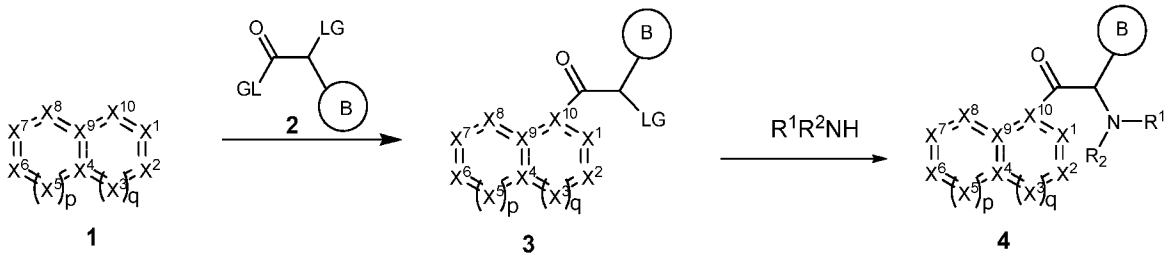


Схема 1: все B, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p, q и LG такие же, как описаны для соединений по настоящему изобретению и его вариантов осуществления и формул.

Производные общей формулы **1** (коммерчески доступные или синтезированые процедурами, известными специалистам настоящей области техники) могут взаимодействовать с промежуточными соединениями формулы **2** (коммерчески доступными или синтезированными процедурами, известными специалистам настоящей области техники), где LG независимо выбрана из хлора, брома и йода (более предпочтительно, хлора) в апротонном растворителе (например, толуоле, дихлорметане, дихлорэтане и т. п.) при температуре, поднимаемой от 0 до 100°C с получением промежуточных соединений формулы **3**. В случае X^{10} = C или CH, может требоваться катализатор (например, $AlCl_3$, Et_2AlCl, $ZrCl_4$ и т. п.) или основание (например, пиридин, DBN, DMAP и т. п.). Больше информации может быть обнаружено в следующих ссылках: Tetrahedron 29, 971-976, 1973; Org. Lett., Vol. 12, No. 24, 2010; J. Org. Chem. 2011, 76, 4753–4758. В случае X^{10} = N, соединения формулы **1** могут быть превращены в соединения формулы **3** путем осуществления взаимодействия с промежуточными соединениями формулы **2** после стандартных условий амидного связывания. Уходящая группа (LG) из промежуточных соединений формулы **3** могут быть перемещена аминами формулы R^1R^2NH (коммерчески доступные или синтезированные) после процедур, известных специалистам настоящей области техники или как изложено в примерах ниже с получением желаемых соединений формулы **4**.

Альтернативно, соединения по настоящему изобретению также могут быть получены согласно общей процедуре, представленной на следующей схеме.

Схема 2:

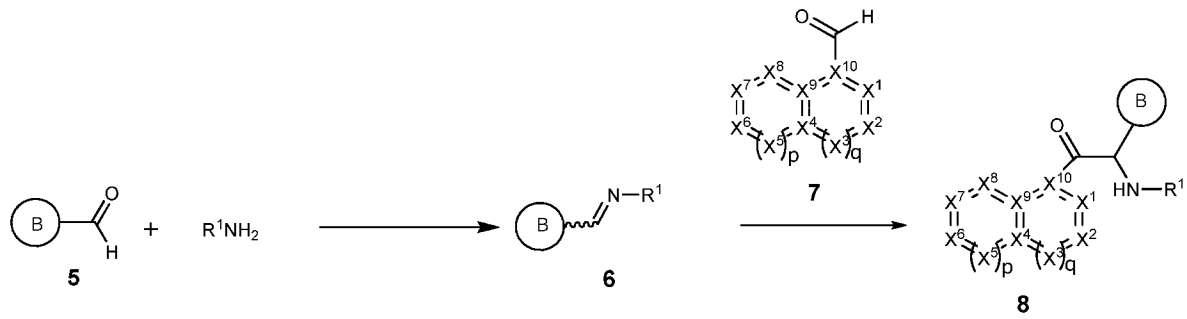


Схема 2: все B, R^1, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p и q такие же, как описаны для соединений по настоящему изобретению и его вариантов осуществления и формул.

Альдегиды общей формулы **5** могут взаимодействовать с аминами формулы R^1NH_2 с получением иминов общей формулы **6,** которые могут взаимодействовать с промежуточными соединениями формулы **7** (коммерчески доступными или синтезированными процедурами, известными специалистам настоящей области техники, или которые изложены в примерах ниже), где X^{10} представляет собой атом углерода, в присутствии катализатора, такого как 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорид, с получением желаемых соединений формулы **8**. Более подробная информация может быть обнаружена в *Chem. Commun., 2007, 852–854.*

Согласно другому варианту осуществления соединения по настоящему изобретению также могут быть синтезированы согласно общей процедуре, изложенной на следующей схеме.

Схема 3:

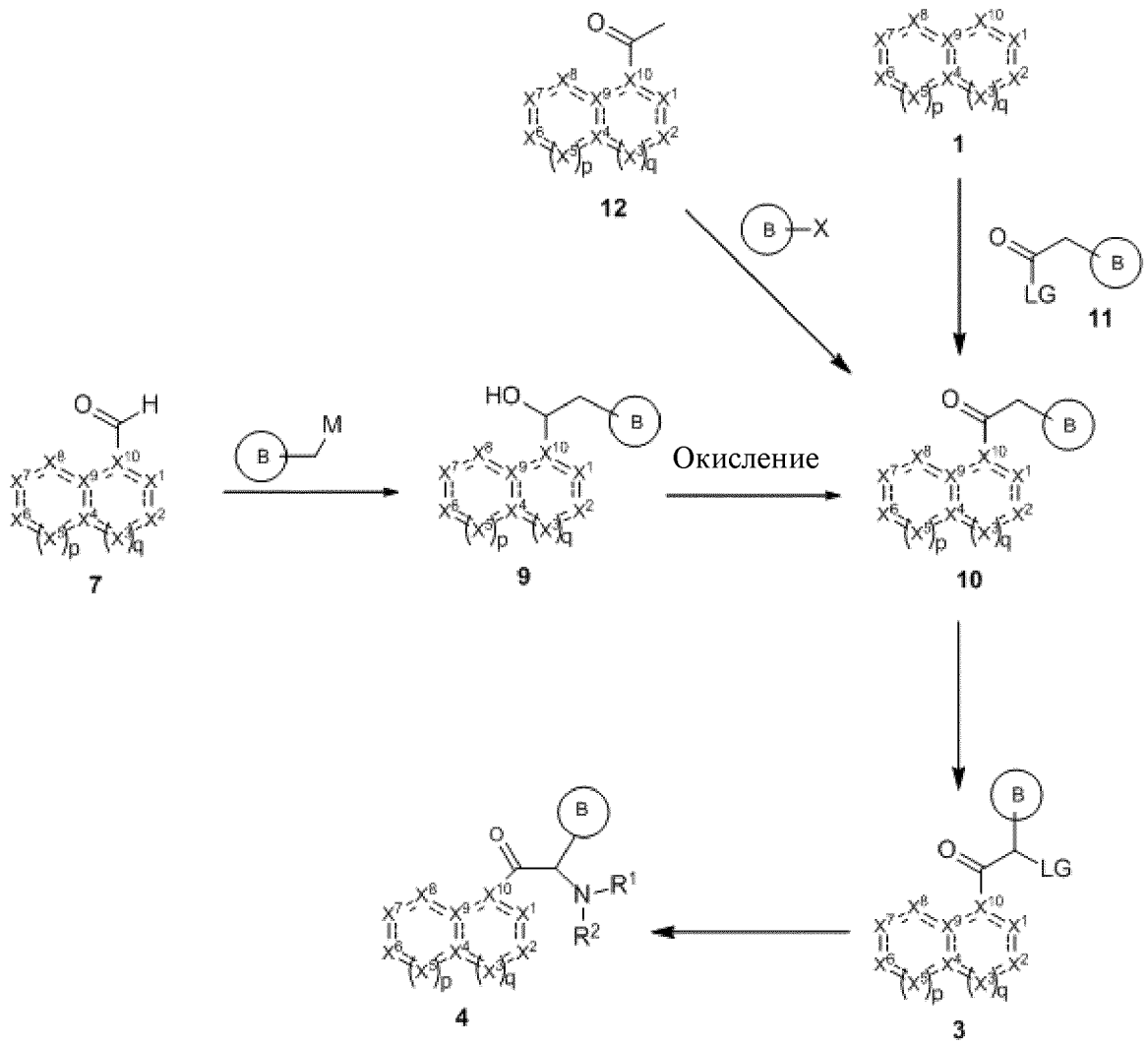


Схема 3: все B, R^1, R^2, X^1, X^2, X^3, X^4, X^5, X^6, X^7, X^8, X^9, X^{10}, p, q и LG такие же, как описаны для соединений по настоящему изобретению и его вариантов осуществления и формул.

Производные общей формулы **1**, где X^{10} выбран только из C или CH (коммерчески доступные или синтезированные процедурами, известными специалистам настоящей области техники), могут взаимодействовать с промежуточными соединениями формулы **11** (коммерчески доступными или синтезированными процедурами, известными специалистам настоящей области техники), где LG представляет собой уходящую группу, такую как хлор, бром и йод, при условиях Фриделя-Крафтса, с получением промежуточных соединений формулы **10**. Альтернативно, промежуточные соединения формулы **10** также могут быть получены конденсацией реактива Гриньяра или литийорганических производных с амидными производными (предпочтительно, производные амида Вайнреба), как известно специалистам настоящей области техники. Эти промежуточные соединения

формулы **10** могут быть превращены в промежуточные соединения формулы **3,** где LG представляет собой галоген, такой как хлор, бром или йод, после взаимодействий, известных специалистам настоящей области техники, или как изложено в примерах ниже. Промежуточные соединения формулы **10**, где B выбран только из арила или гетероарила, могут быть получены α-арилированием кетона формулы **12** с галогеноарилом или галогеногетероарилом в присутствии катализатора (например, Pd_2dba_3, $Pd(OAc)_2$, Pd(dba) и т. п.), лиганда (например, BINAP, Xantphos, P*t*Bu_3 и т. п.) и основания (например, NaO*t*Bu, K_3PO_4 и т. п.). Больше информации может быть обнаружено по следующим ссылкам: *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 11108-11109 и *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 1473-1478. Альтернативно, промежуточные соединения формулы **9** также могут быть получены из альдегидов формулы **7**, где X^{10} выбран только из C или CH, и реагентов общей формулы **8**, где M представляет собой Li или MgCl или MgBr, после реакции окисления, известной специалистам настоящей области техники. Предоставляющие интерес соединения с общей формулой **4** могут быть получены из промежуточных соединений **3,** как описано на схеме 1.

Далее представлены аббревиатуры, используемые в описании, в частности, на схемах и примерах:

BOC	*трет*-Бутилоксикарбонил
DBU	1,8-Диазабицикло[5,4,0]ундец-7-ен
DBN	1,5-Диазабицикло[4,3,0]нон-5-ен
DIPEA	Диизопропилэтиламин
DMAP	4-Диметиламинопиридин
DMF	*N*,*N*-Диметилформамид
DMSO	Диметилсульфоксид
э. и.	Энантиомерный избыток
экв.	Эквивалент
ч	Час
HATU	*O*-(7-Азабензотриазол-1-ил)-*N*,*N*,*N*',*N*'-тетраметилуроний гексафторфосфат
ВЭЖХ	Высокоэффективная жидкостная хроматография
мин	Минуты
NMP	*N*-Метил-2-пирролидон
TBDMSCl	*трет*-Бутилдиметилхлорсилан
THF	Тетрагидрофуран

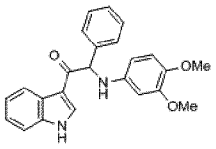
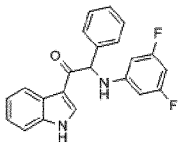
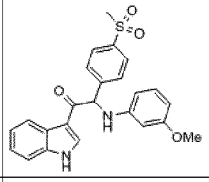
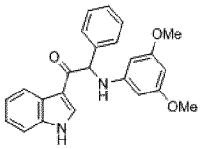
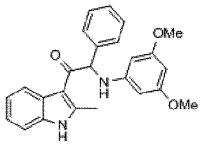
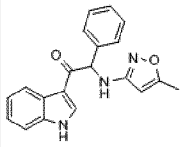
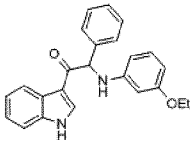
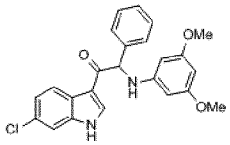
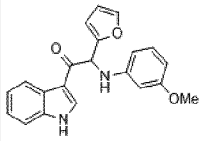
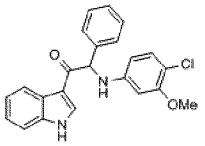
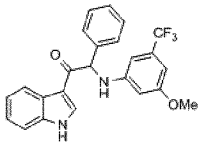
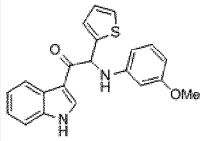
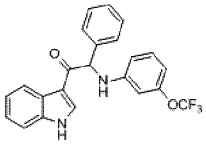
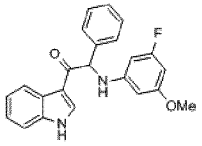
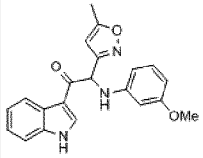
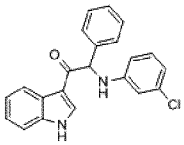
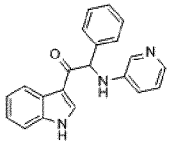
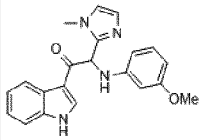
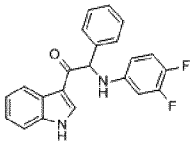
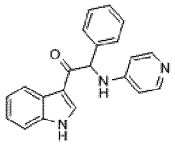
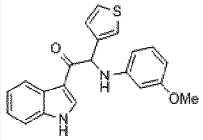
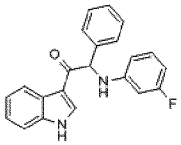
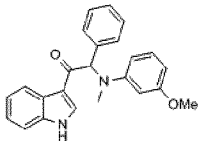
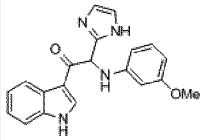
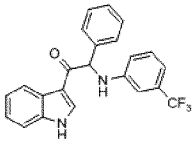
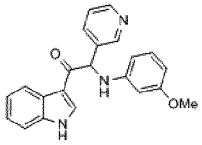
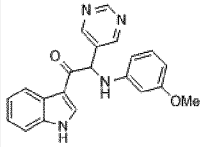
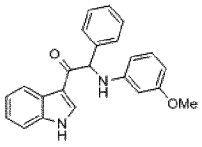
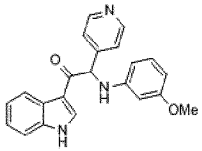
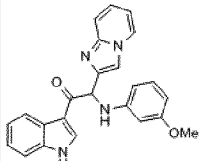
ТСХ	Тонкослойная хроматография
t_r	Время удерживания

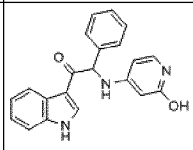
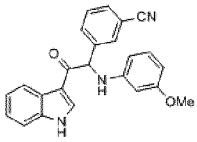
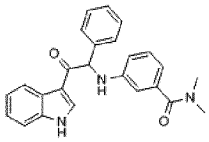
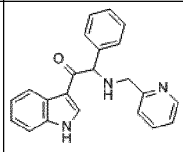
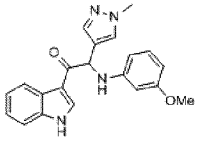
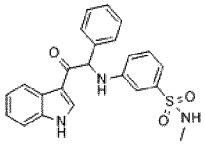
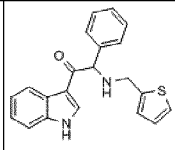
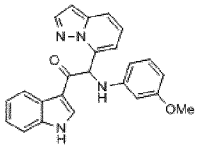
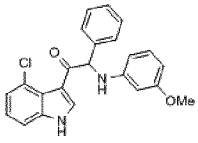
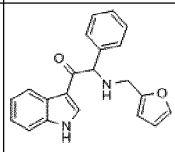
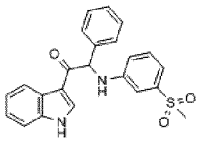
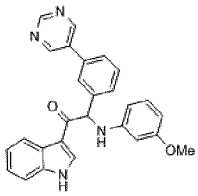
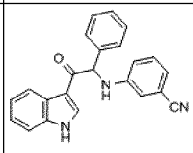
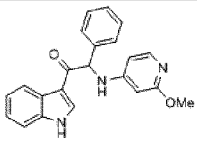
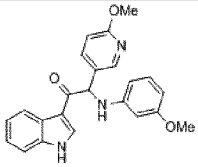
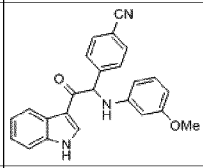
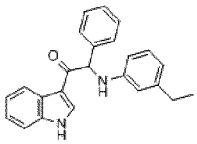
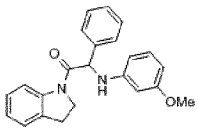
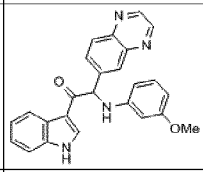
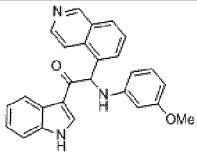
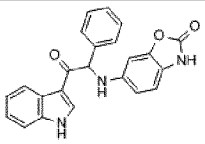
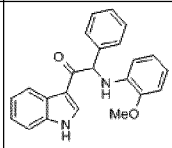
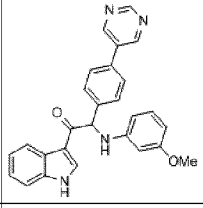
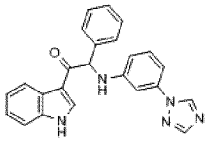
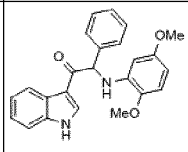
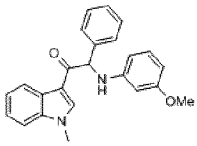
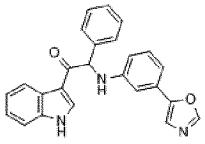
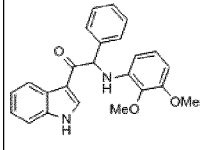
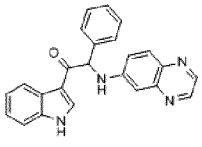
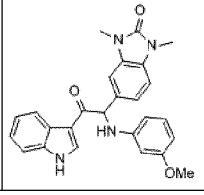
Примеры

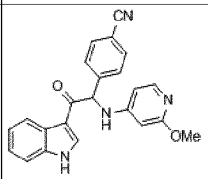
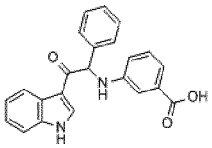
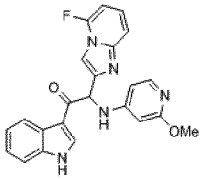
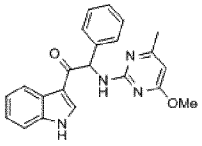
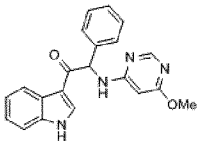
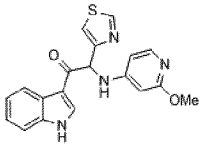
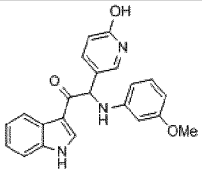
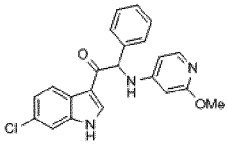
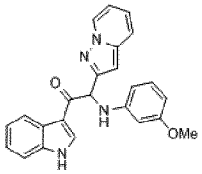
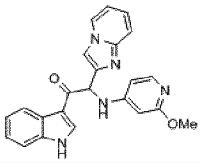
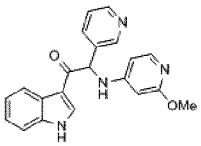
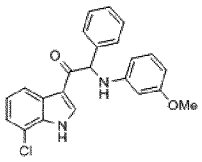
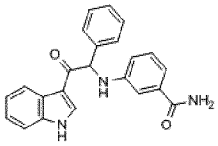
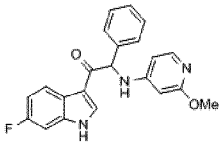
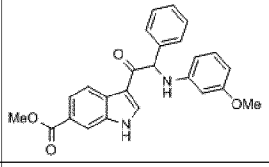
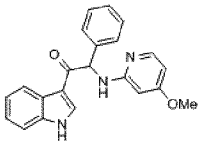
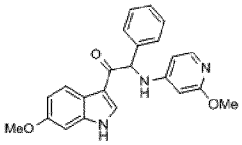
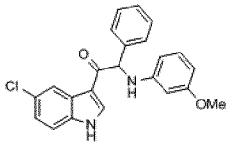
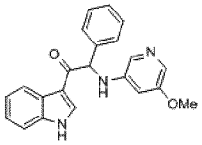
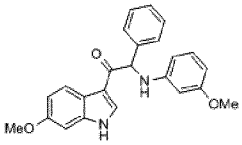
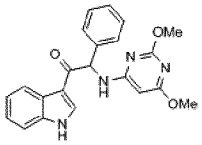
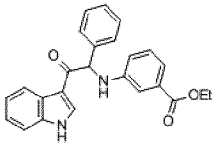
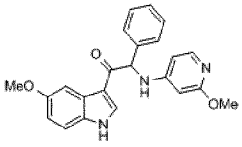
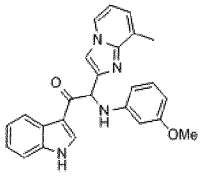
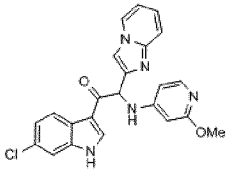
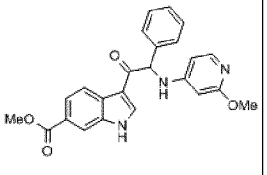
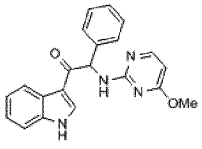
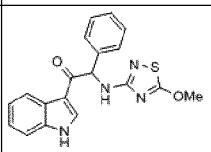
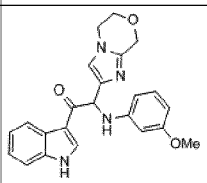
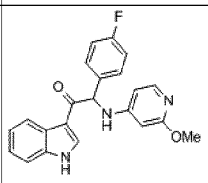
Следующие примеры предусмотрены с целью иллюстрации настоящего изобретения и ни в коем случае их не следует интерпретировать как ограничивающие объем настоящего изобретения.

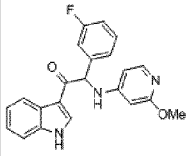
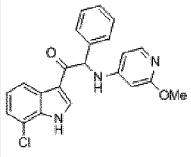
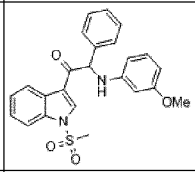
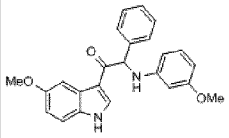
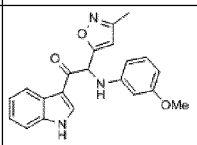
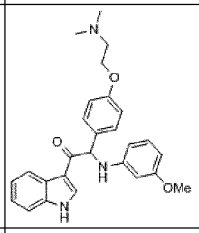
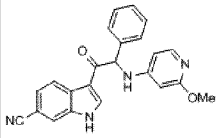
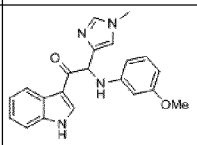
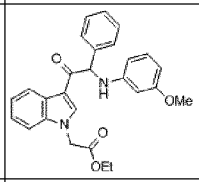
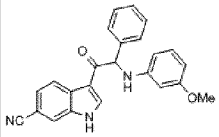
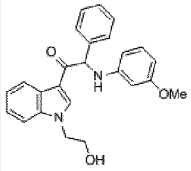
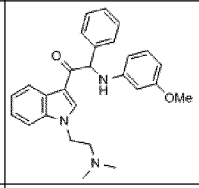
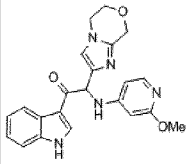
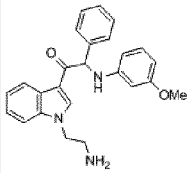
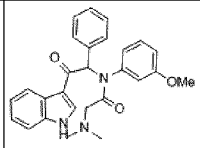
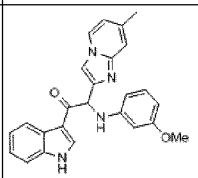
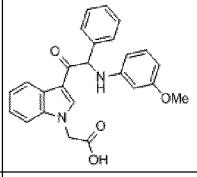
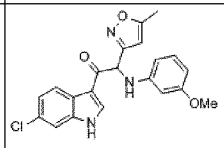
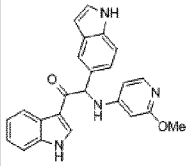
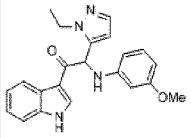
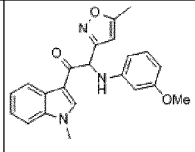
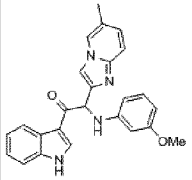
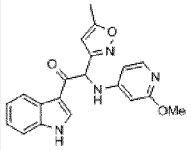
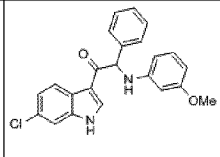
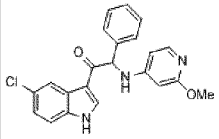
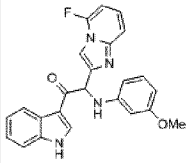
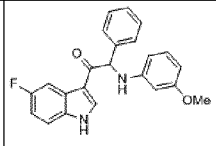
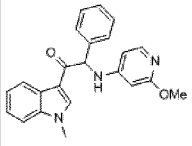
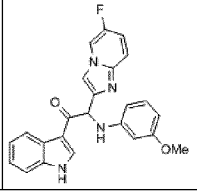
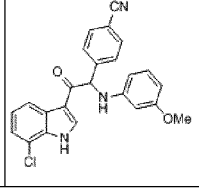
Часть А представляет собой получение соединений (промежуточных соединений и готовых соединений), тогда как часть В представляет собой фармакологические примеры.

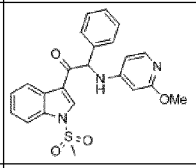
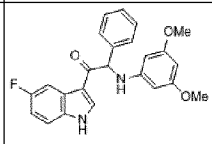
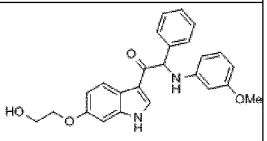
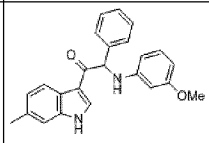
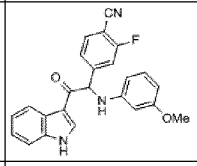
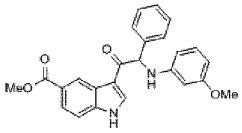
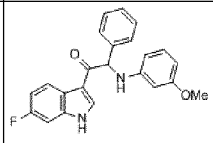
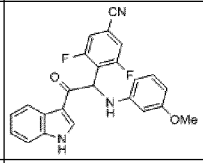
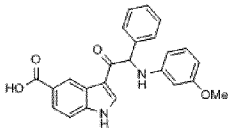
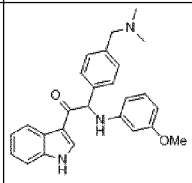
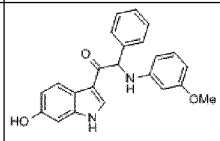
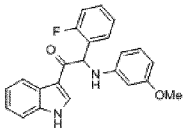
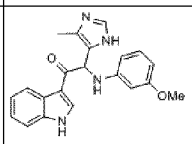
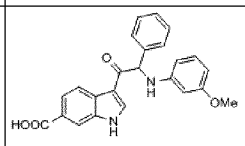
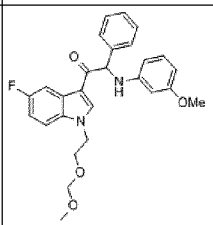
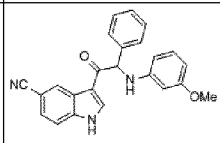
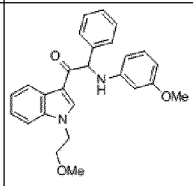
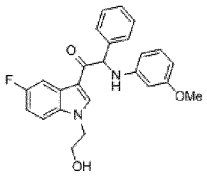
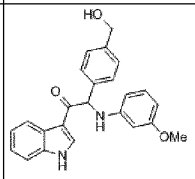
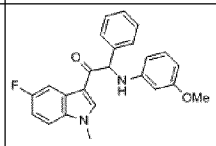
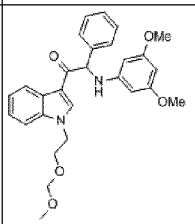
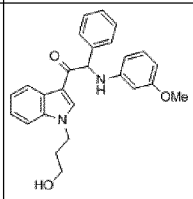
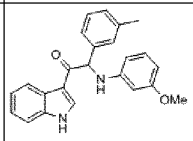
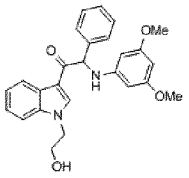
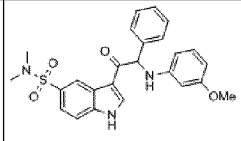
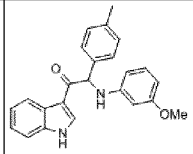
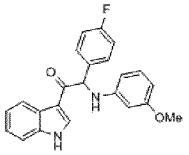
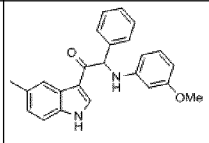
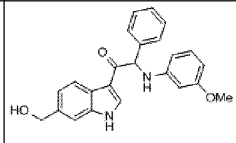
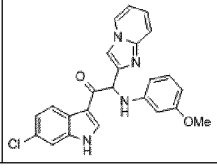
Таблица 1: Структуры соединений примеров согласно настоящему изобретению и их соответствующие коды.

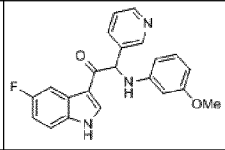
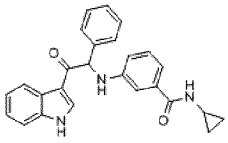
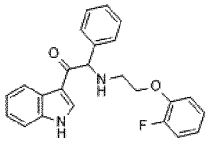
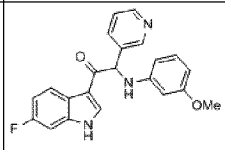
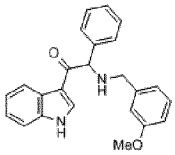
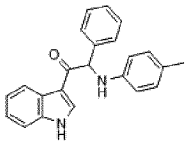
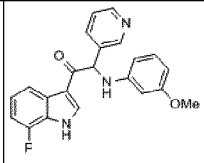
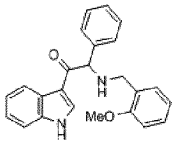
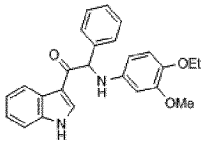
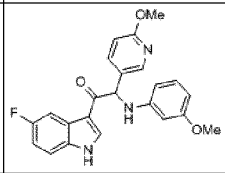
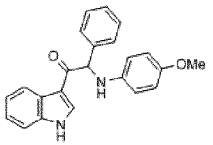
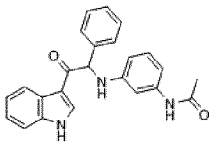
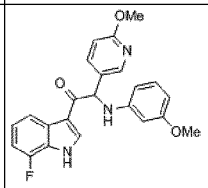
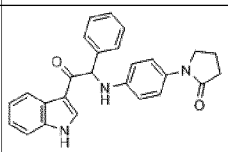
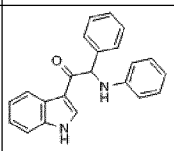
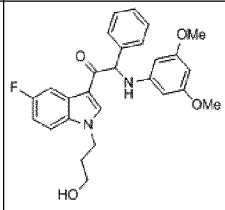
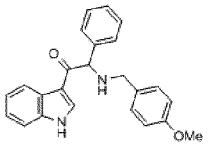
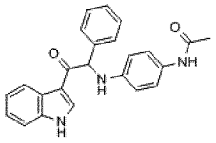
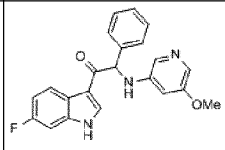
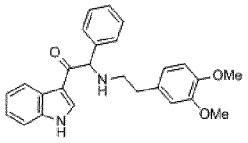
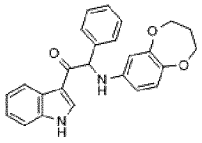
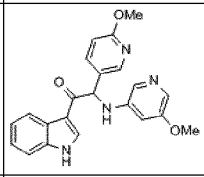
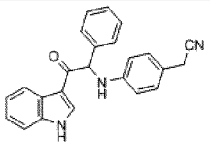
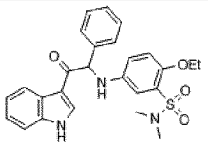
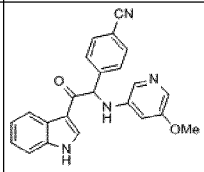
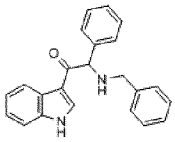
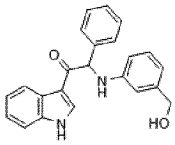
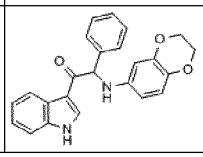
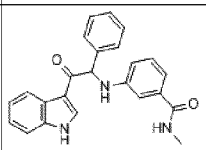
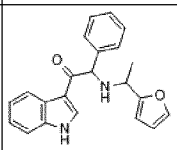
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-001		CPD-011		CPD-021	
CPD-002		CPD-012		CPD-022	
CPD-003		CPD-013		CPD-023	
CPD-004		CPD-014		CPD-024	
CPD-005		CPD-015		CPD-025	
CPD-006		CPD-016		CPD-026	
CPD-007		CPD-017		CPD-027	
CPD-008		CPD-018		CPD-028	
CPD-009		CPD-019		CPD-029	
CPD-010		CPD-020		CPD-030	

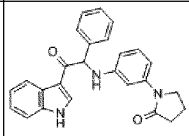
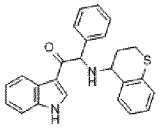
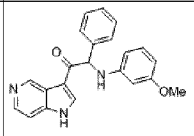
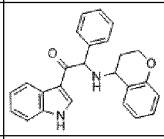
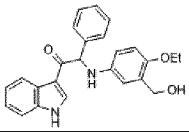
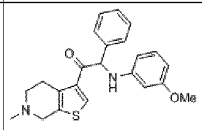
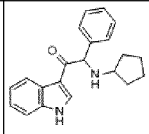
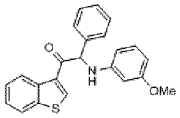
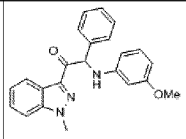
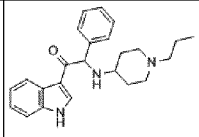
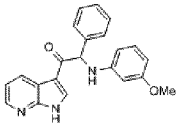
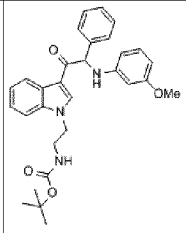
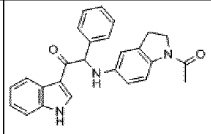
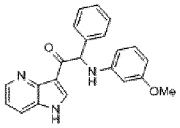
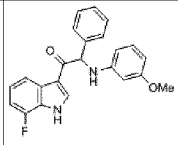
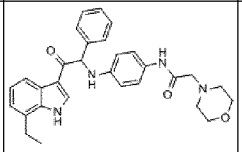
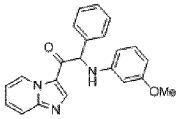
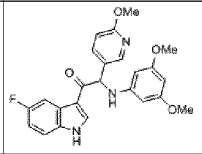
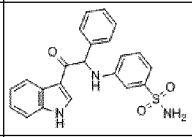
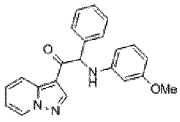
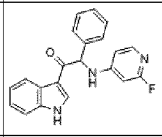
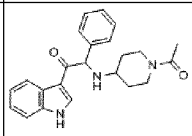
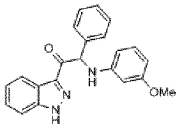
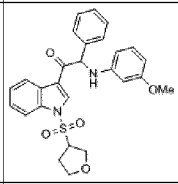
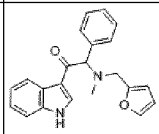
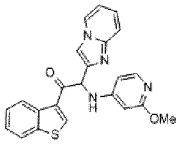
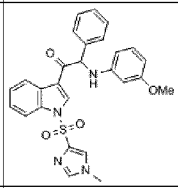
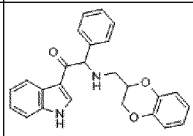
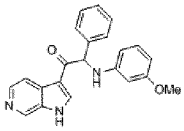
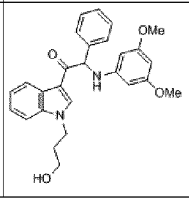
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-031		CPD-041		CPD-051	
CPD-032		CPD-042		CPD-052	
CPD-033		CPD-043		CPD-053	
CPD-034		CPD-044		CPD-054	
CPD-035		CPD-045		CPD-055	
CPD-036		CPD-046		CPD-056	
CPD-037		CPD-047		CPD-057	
CPD-038		CPD-048		CPD-058	
CPD-039		CPD-049		CPD-059	
CPD-040		CPD-050		CPD-060	

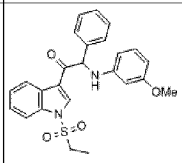
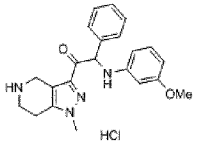
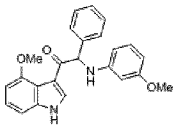
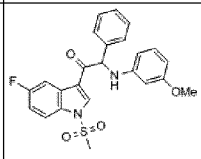
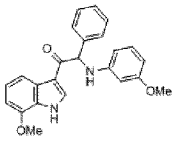
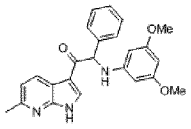
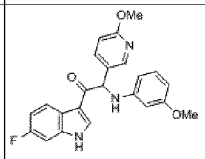
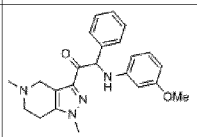
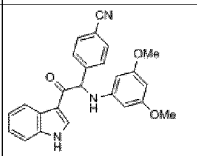
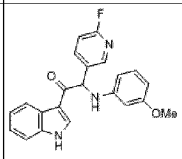
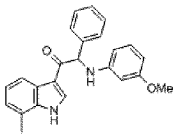
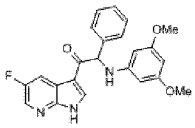
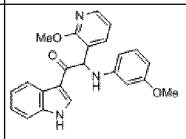
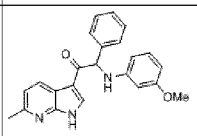
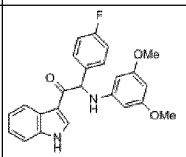
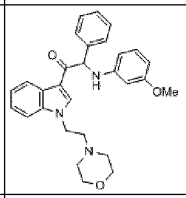
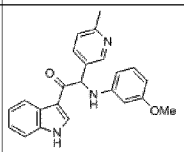
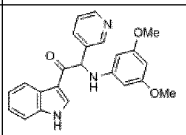
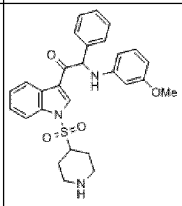
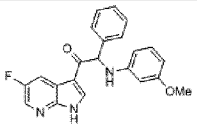
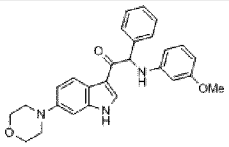
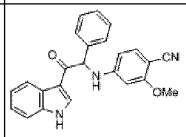
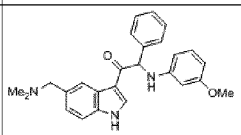
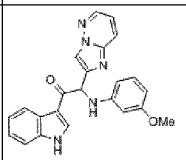
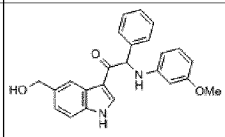
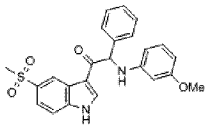
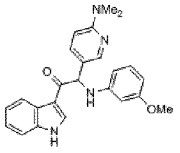
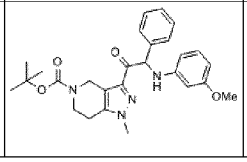
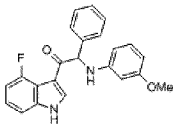
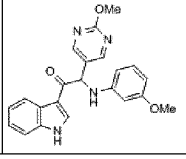
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-061		CPD-071		CPD-081	
CPD-062		CPD-072		CPD-082	
CPD-063		CPD-073		CPD-083	
CPD-064		CPD-074		CPD-084	
CPD-065		CPD-075		CPD-085	
CPD-066		CPD-076		CPD-086	
CPD-067		CPD-077		CPD-087	
CPD-068		CPD-078		CPD-088	
CPD-069		CPD-079		CPD-089	
CPD-070		CPD-080		CPD-090	

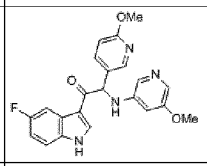
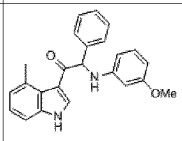
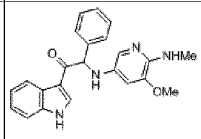
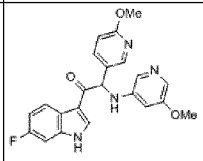
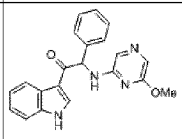
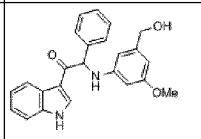
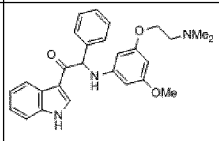
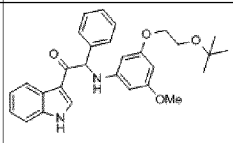
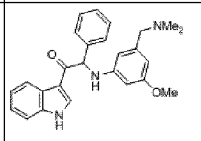
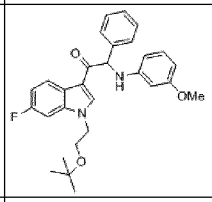
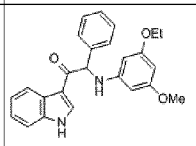
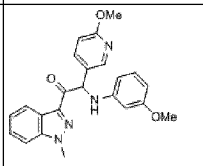
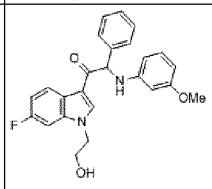
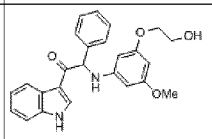
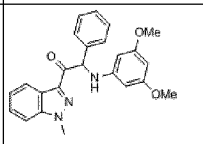
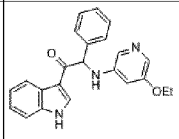
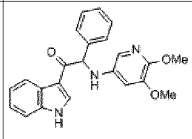
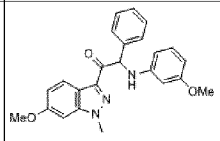
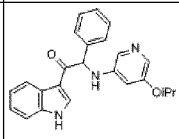
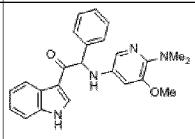
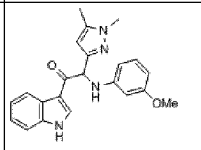
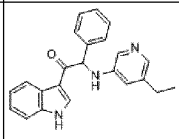
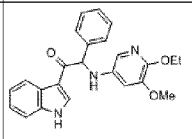
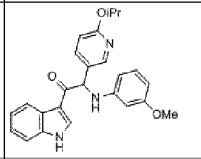
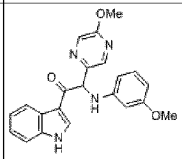
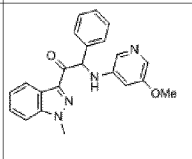
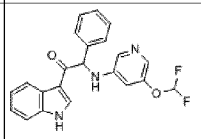
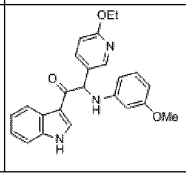
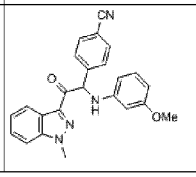
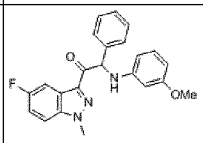
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-091		CPD-101		CPD-111	
CPD-092		CPD-102		CPD-112	
CPD-093		CPD-103		CPD-113	
CPD-094		CPD-104		CPD-114	
CPD-095		CPD-105		CPD-115	
CPD-096		CPD-106		CPD-116	
CPD-097		CPD-107		CPD-117	
CPD-098		CPD-108		CPD-118	
CPD-099		CPD-109		CPD-119	
CPD-100		CPD-110		CPD-120	

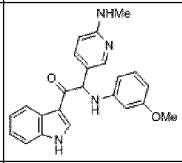
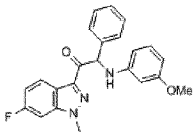
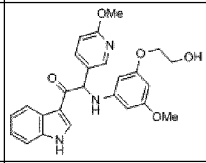
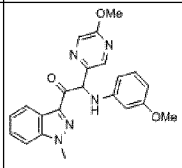
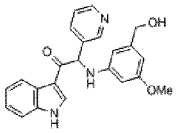
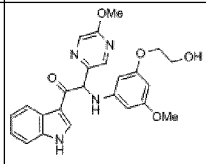
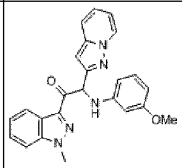
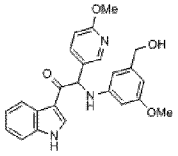
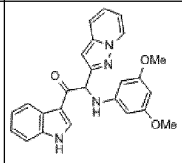
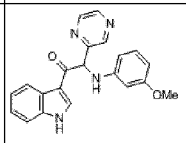
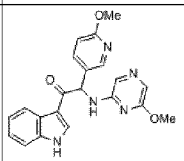
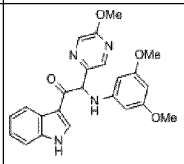
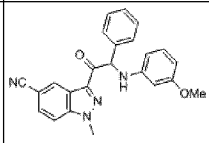
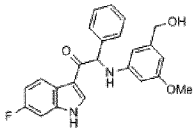
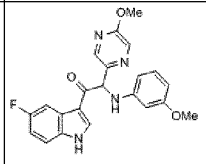
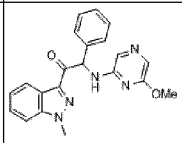
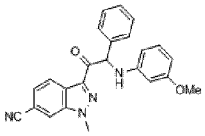
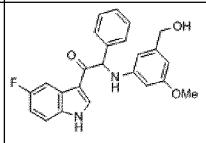
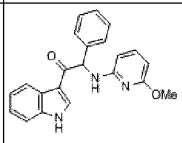
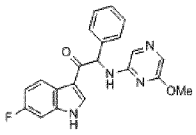
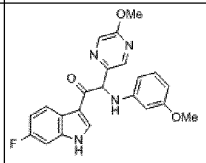
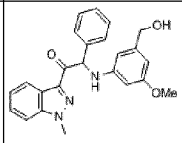
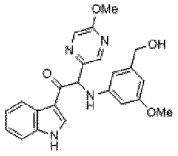
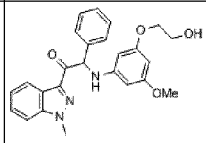
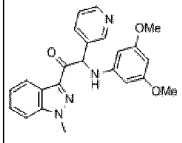
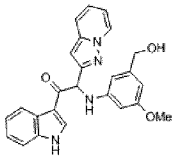
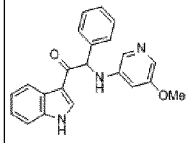
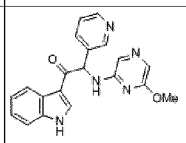
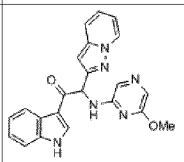
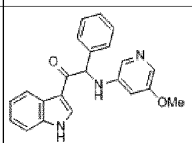
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-121		CPD-131		CPD-141	
CPD-122		CPD-132		CPD-142	
CPD-123		CPD-133		CPD-143	
CPD-124		CPD-134		CPD-144	
CPD-125		CPD-135		CPD-145	
CPD-126		CPD-136		CPD-146	
CPD-127		CPD-137		CPD-147	
CPD-128		CPD-138		CPD-148	
CPD-129		CPD-139		CPD-149	
CPD-130		CPD-140		CPD-150	

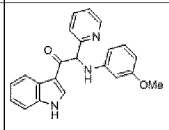
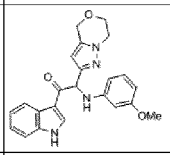
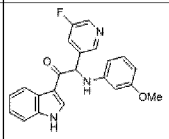
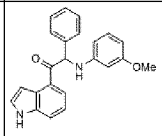
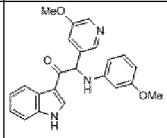
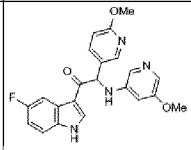
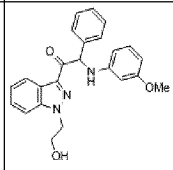
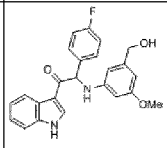
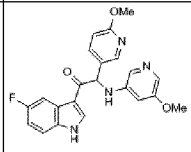
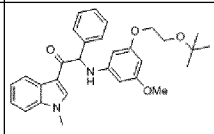
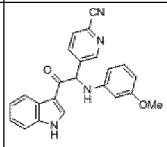
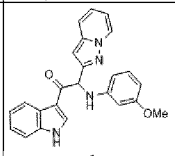
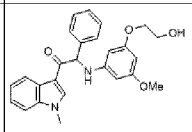
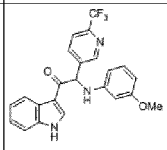
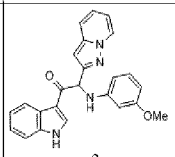
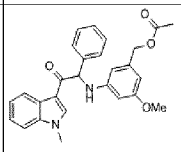
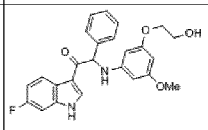
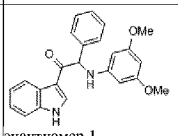
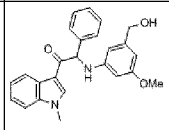
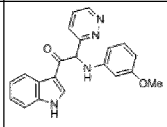
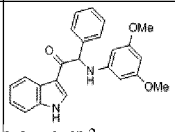
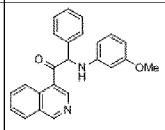
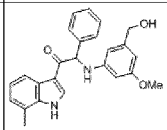
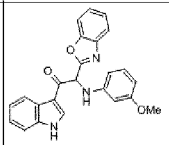
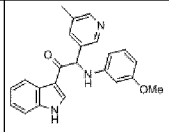
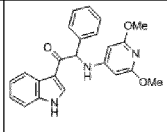
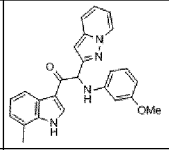
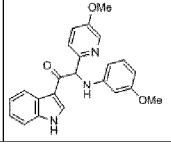
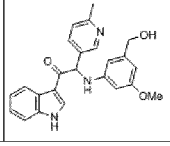
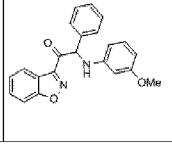
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-151		CPD-161		CPD-171	
CPD-152		CPD-162		CPD-172	
CPD-153		CPD-163		CPD-173	
CPD-154		CPD-164		CPD-174	
CPD-155		CPD-165		CPD-175	
CPD-156		CPD-166		CPD-176	
CPD-157		CPD-167		CPD-177	
CPD-158		CPD-168		CPD-178	
CPD-159		CPD-169		CPD-179	
CPD-160		CPD-170		CPD-180	

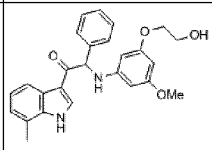
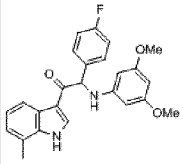
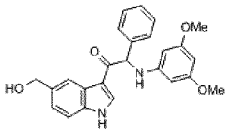
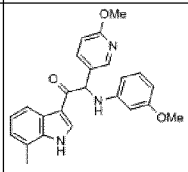
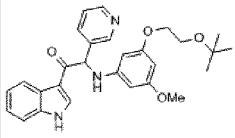
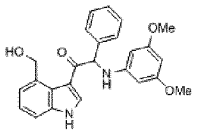
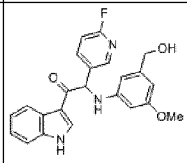
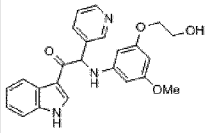
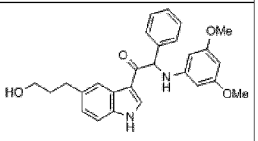
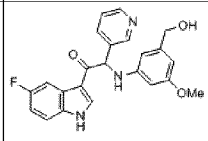
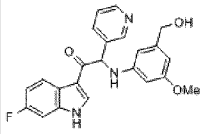
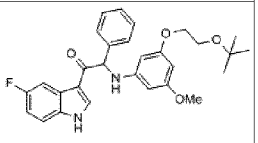
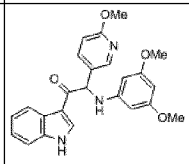
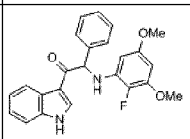
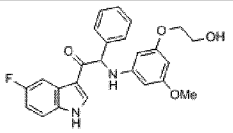
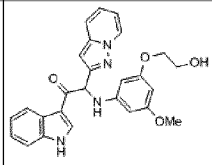
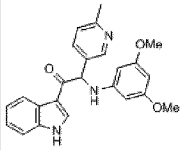
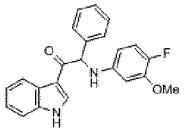
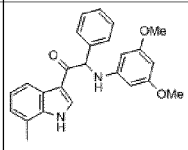
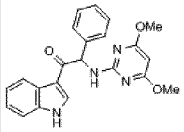
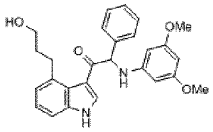
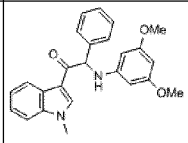
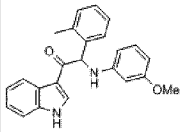
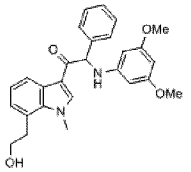
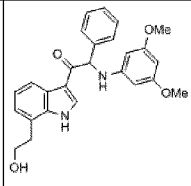
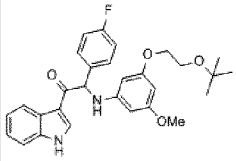
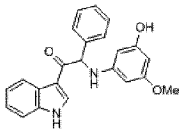
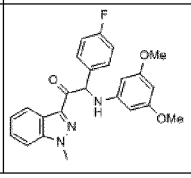
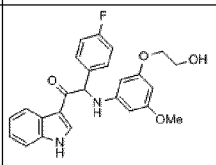
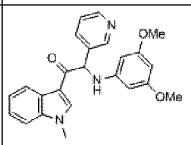
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-181		CPD-191		CPD-201	
CPD-182		CPD-192		CPD-202	
CPD-183		CPD-193		CPD-203	
CPD-184		CPD-194		CPD-204	
CPD-185		CPD-195		CPD-205	
CPD-186		CPD-196		CPD-206	
CPD-187		CPD-197		CPD-207	
CPD-188		CPD-198		CPD-208	
CPD-189		CPD-199		CPD-209	
CPD-190		CPD-200		CPD-210	

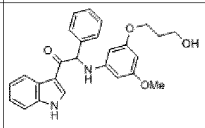
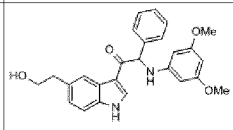
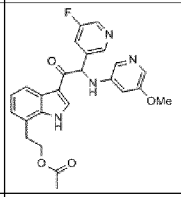
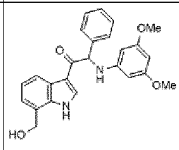
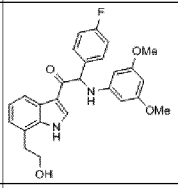
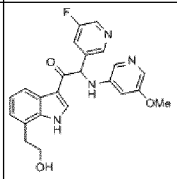
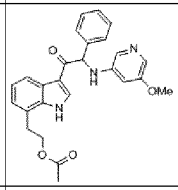
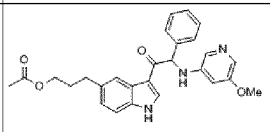
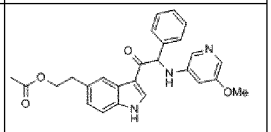
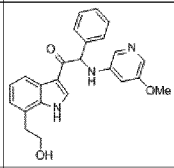
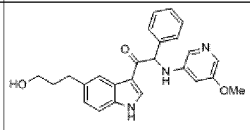
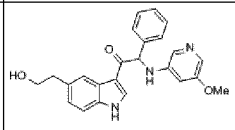
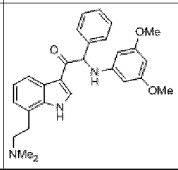
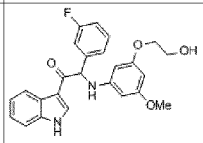
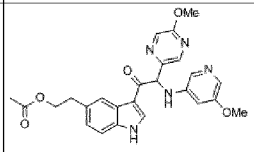
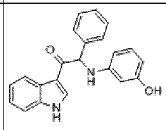
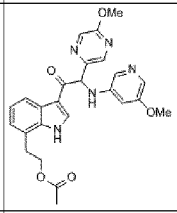
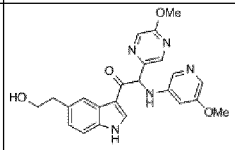
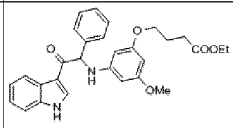
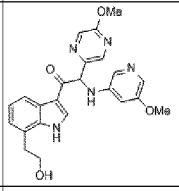
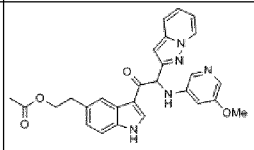
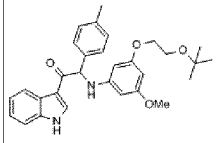
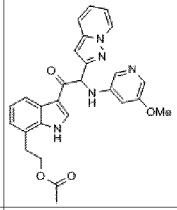
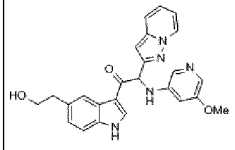
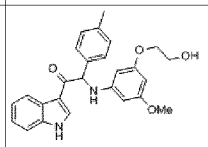
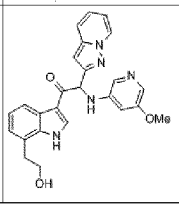
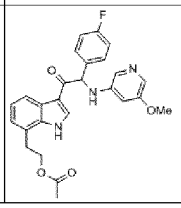
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-211		CPD-221		CPD-231	
CPD-212		CPD-222		CPD-232	
CPD-213		CPD-223		CPD-233	
CPD-214		CPD-224		CPD-234	
CPD-215		CPD-225		CPD-235	
CPD-216		CPD-226		CPD-236	
CPD-217		CPD-227		CPD-237	
CPD-218		CPD-228		CPD-238	
CPD-219		CPD-229		CPD-239	
CPD-220		CPD-230		CPD-240	

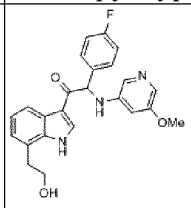
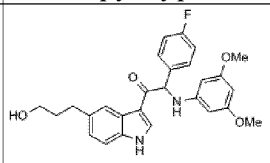
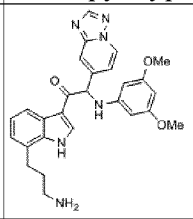
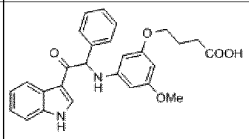
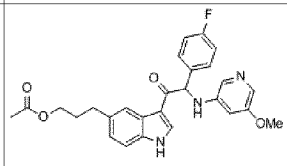
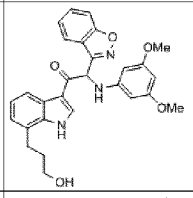
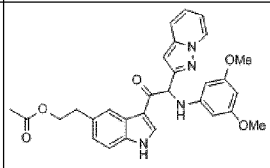
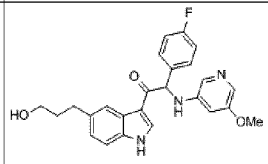
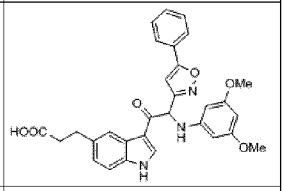
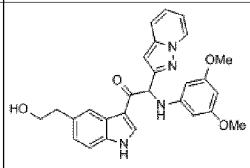
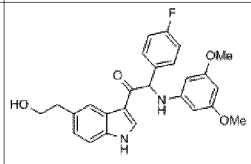
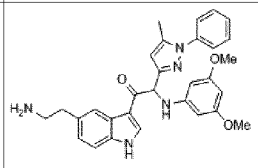
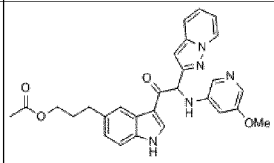
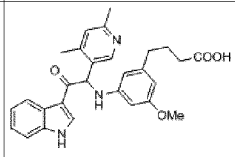
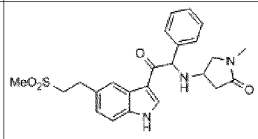
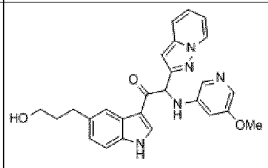
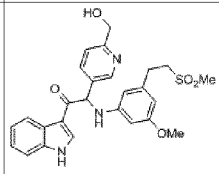
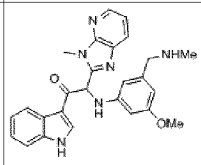
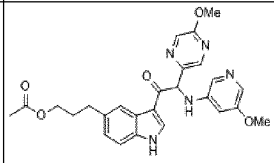
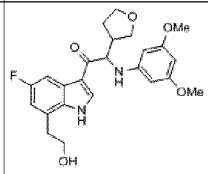
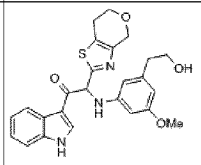
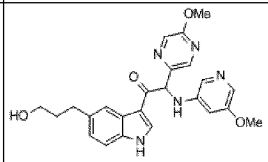
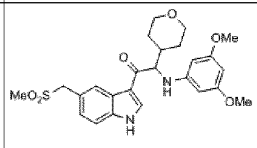
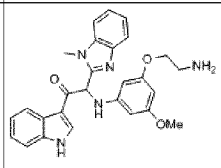
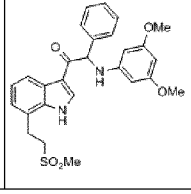
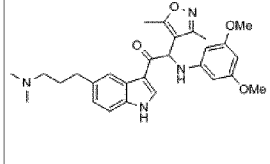
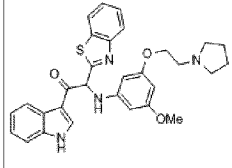
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-241		CPD-251		CPD-261	
CPD-242		CPD-252		CPD-262	
CPD-243		CPD-253		CPD-263	
CPD-244		CPD-254		CPD-264	
CPD-245		CPD-255		CPD-265	
CPD-246		CPD-256		CPD-266	
CPD-247		CPD-257		CPD-267	
CPD-248		CPD-258		CPD-268	
CPD-249		CPD-259		CPD-269	
CPD-250		CPD-260		CPD-270	

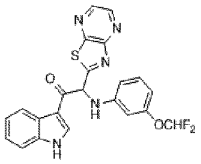
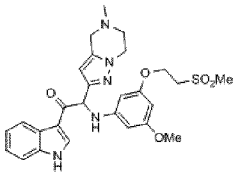
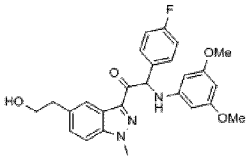
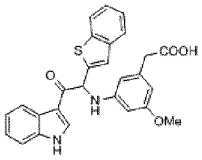
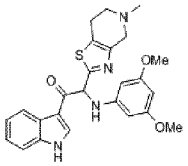
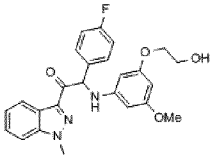
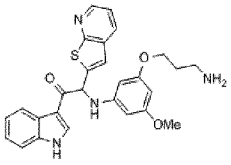
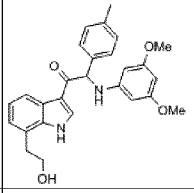
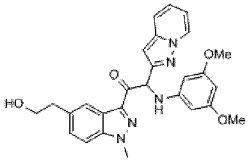
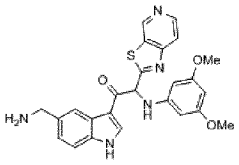
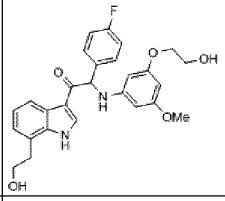
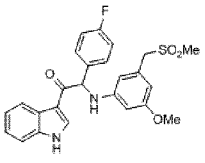
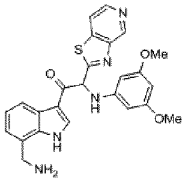
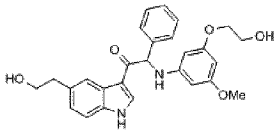
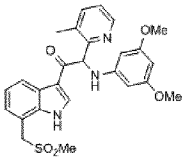
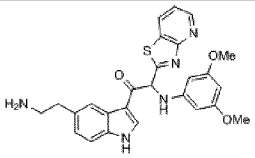
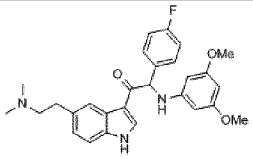
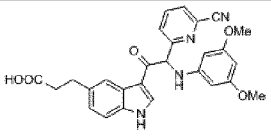
Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-271		CPD-281		CPD-291	
CPD-272		CPD-282		CPD-292	
CPD-273		CPD-283		CPD-293	
CPD-274		CPD-284		CPD-294	
CPD-275		CPD-285		CPD-295	
CPD-276		CPD-286		CPD-296	
CPD-277		CPD-287		CPD-297	
CPD-278		CPD-288		CPD-298	
CPD-279		CPD-289		CPD-299	 энантиомер 1 t_r = 6,7 мин
CPD-280		CPD-290		CPD-300	 энантиомер 2 t_r = 12,1 мин

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-301		CPD-311		CPD-321	
CPD-302		CPD-312		CPD-322	 энантиомер 1 t_r = 9,7 мин
CPD-303		CPD-313		CPD-323	 энантиомер 2 t_r = 12,5 мин
CPD-304		CPD-314		CPD-324	 энантиомер 1 t_r = 9,3 мин
CPD-305		CPD-315		CPD-325	 энантиомер 2 t_r = 12,9 мин
CPD-306		CPD-316		CPD-326	 энантиомер 1 t_r = 8,1 мин
CPD-307		CPD-317		CPD-327	 энантиомер 2 t_r = 17,9 мин
CPD-308		CPD-318		CPD-328	
CPD-309		CPD-319		CPD-329	
CPD-310		CPD-320		CPD-330	

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-331		CPD-341		CPD-351	
CPD-332		CPD-342		CPD-352	
CPD-333		CPD-343		CPD-353	
CPD-334		CPD-344		CPD-354	
CPD-335		CPD-345		CPD-355	
CPD-336		CPD-346		CPD-356	
CPD-337		CPD-347		CPD-357	
CPD-338		CPD-348		CPD-358	
CPD-339		CPD-349		CPD-359	
CPD-340		CPD-350		CPD-360	

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-361		CPD-370		CPD-379	
CPD-362		CPD-371		CPD-380	
CPD-363		CPD-372		CPD-381	
CPD-364		CPD-373		CPD-382	
CPD-365		CPD-374		CPD-383	
CPD-366		CPD-375		CPD-384	
CPD-367		CPD-376		CPD-385	
CPD-368		CPD-377		CPD-386	
CPD-369		CPD-378		CPD-387	

Код	Структура	Код	Структура	Структура	Структура
CPD-388		CPD-397		CPD-406	
CPD-389		CPD-398		CPD-407	
CPD-390		CPD-399		CPD-408	
CPD-391		CPD-400		CPD-409	
CPD-392		CPD-401		CPD-410	
CPD-393		CPD-402		CPD-411	
CPD-394		CPD-403		CPD-412	
CPD-395		CPD-404		CPD-413	
CPD-396		CPD-405		CPD-414	

Код	Структура	Код	Структура	Код	Структура
CPD-415		CPD-421		CPD-427	
CPD-416		CPD-422		CPD-428	
CPD-417		CPD-423		CPD-429	
CPD-418		CPD-424		CPD-430	
CPD-419		CPD-425		CPD-431	
CPD-420		CPD-426		CPD-432	

Часть A

Все упомянутые в настоящей экспериментальной части очистки при помощи препаративной ВЭЖХ проводили на следующей системе: детектор Waters 2489 УФ/видимого излучения, двухканальный градиентный насос Waters 2545, коллектор фракций Waters III и двухканальный инжектор Flex Injector Waters.

Разделения выполняли на колонке XBridge Prep C18 (19x100 мм; 5 мкм), оборудованной предколонкой XBridge C18 (19x10 мм; 5 мкМ), или на колонке SunFire Prep C18 ODB (19x100 мм; 5 мкм), оборудованной предколонкой SunFire C18 (19x10 мм; 5 мкм).

Элюирования проводили при помощи способов, описанных в следующих

таблицах, и длины волн обнаружения фиксировали при 210 и 254 нм.

Способ 1

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	Растворитель A (%)	Растворитель B (%)
0	20	50	50
2,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,00	20	10	90
11,20	20	50	50
16,00	20	50	50

Растворитель A: степень чистоты муравьиной кислоты 0,1% при ЖХ-МС в воде milliQ

Растворитель B: степень чистоты ацетонитрила при ВЭЖХ.

Способ 2

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	Растворитель A (%)	Растворитель B (%)
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

Растворитель A: степень чистоты муравьиной кислоты 0,1% при ЖХ-МС в воде milliQ

Растворитель B: степень чистоты ацетонитрила при ВЭЖХ.

Способ 3

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	Растворитель A (%)	Растворитель B (%)
0	20	95	5
2,00	20	95	5
8,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,80	20	10	90
12,00	20	95	5
16,00	20	95	5

Растворитель A: степень чистоты муравьиной кислоты 0,1% при ЖХ-МС в воде milliQ

Растворитель B: степень чистоты ацетонитрила при ВЭЖХ.

Способ 4

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	Растворитель A (%)	Растворитель B (%)
0	20	50	50

2,00	20	50	50
9,00	20	10	90
11,00	20	10	90
11,20	20	50	50
16,00	20	50	50

Растворитель A: 10 мМ ацетата аммония ч. д. а. для ВЭЖХ в воде milliQ с отрегулированным значением pH 10 при помощи гидроксида аммония ч. д. а. для ВЭЖХ

Растворитель B: степень чистоты ацетонитрила при ВЭЖХ.

Способ 5

Время (мин)	Скорость потока (мл/мин)	Растворитель A (%)	Растворитель B (%)
0	20	80	20
2,00	20	80	20
8,00	20	10	90
10,80	20	10	90
11,00	20	80	20
16,00	20	80	20

Растворитель A: 10 мМ ацетата аммония ч. д. а. для ВЭЖХ в воде milliQ с отрегулированным значением pH10 при помощи гидроксида аммония ч. д. а. для ВЭЖХ

Растворитель B: степень чистоты ацетонитрила при ВЭЖХ.

Все упомянутые в настоящей экспериментальной части энантиомерные разделения проводили на следующей системе: детектор Waters 2489 УФ/видимого излучения, двухканальный градиентный насос Waters 2545, коллектор фракций Waters III и двухканальный инжектор Flex Injector Waters. Разделения выполняли на колонке ChiralPak IC (20x250 мм; 5 мкм), оборудованной предколонкой ChiralPak IC (10x20 мм; 5 мкМ). Элюирования проводили при помощи описанных ниже изократических способов, и длины волн обнаружения фиксировали при 210 и 254 нм.

Способ 6:

Элюант: Ацетонитрил/диэтиламин: 100/0,1

Скорость потока: 20 мл/мин

Способ 7:

Элюант: *н*-гептан/дихлорметан/этанол/диэтиламин: 50/50/1/0,1

Скорость потока: 20 мл/мин

Общие процедуры, используемые при синтезе соединений по настоящему изрбретению:

Общая процедура A:

К раствору подходящего индола и пиридина в толуоле, нагретого при 55°C, по каплям добавляли α-хлорфенилацетилхлорид. Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и метанол. Через 1 ч при комнатной температуре осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением желаемого соединения. В случае если осадка нет, реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Фазы разделяли. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле или осаждением с получением желаемого соединения.

Общая процедура B:

Смесь 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона, амина и триэтиламина в DMF нагревали при 100°C всю ночь в герметизированной пробирке. Растворитель выпаривали под вакуумом. Остаток разделяли между этилацетатом и 5% раствором хлорводородной кислоты. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с последующей перекристаллизацией.

Общая процедура C:

Смесь α-галогенокетона, амина и основания (DIPEA или триэтиламина) в растворителе (например, DMF, этаноле, ацетонитриле, диоксане или THF) облучали в микроволновой печи при 100°C - 200°C (более конкретно, при 120 - 200°C) в течение 5 - 180 мин (более конкретно в течение 15 - 120 мин). Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

Общая процедура D:

Смесь α-галогенокетона, амина и PS-DIPEA в ацетонитриле облучали в микроволновой печи при 200°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ получали продукт.

Общая процедура E:

Смесь α-галогенокетона и анилина в ацетонитриле облучали в микроволновой печи при 100 - 200°C (более конкретно, при 130 - 150°C) в течение 5 - 120 мин (более конкретно, в течение 15 - 30 мин). Затем реакционную смесь концентрировали. Остаток

разделяли между этилацетатом и 1 н раствором хлорводородной кислоты. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

Общая процедура F:

К раствору подходящего индола, азаиндола или альтернативных гетероциклов (1,0 экв.) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (1 экв. - 2 экв., более конкретно, 1,2 экв.) в ацетонитриле добавляли DMAP (0,1 – 0,5 экв., более конкретно, 0,1 экв). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида аммония, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. BOC-защищенное соединение использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая процедура G:

К смеси альдегида (1,0 экв.) и сульфата магния (1,3 экв.) в этаноле добавляли амин (1,0 экв.). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре и фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением с получением в количественном отношении имина, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Общая процедура H:

К смеси альдегида (1,0 экв.) и сульфата магния (1,3 экв.) в этаноле добавляли амин (1,0 экв.). Смесь нагревали всю ночь при 80°C и фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением с получением в количественном отношении имина, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии.

Общая процедура I:

Смесь альдегида (1,0 экв.) и амина (1,0 экв.) нагревали в герметизированной пробирке при 60°C в течение 6 ч. Неочищенное вещество сушили под вакуумом над оксидом фосфора (V) с получением в количественном отношении имина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Общая процедура J:

Смесь альдегида (1,0 экв.), сульфата магния (100 мг) и амина (1,0 экв.) в этаноле нагревали при 80°C всю ночь. Реакционную смесь фильтровали. Образование имина было количественным, и содержащий имин фильтрат использовали на следующей стадии без очистки.

Общая процедура K:

К раствору 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида в этаноле добавляли триэтиламин, и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 мин. К полученному желтому раствору добавляли альдегид и раствор имина в этаноле. Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 50 - 70°C в течение 18 – 170 ч, после чего реакционную смесь облучали в микроволновой печи при 160°C в течение 4 мин. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и неочищенное вещество очищали флеш-хроматографией на силикагеле или осаждением.

Общая процедура L:

К раствору 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида в этаноле добавляли триэтиламин, и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 мин. К полученному желтому раствору добавляли альдегид и раствор имина в этаноле. Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 50 - 70°C в течение 18 – 120 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и неочищенное вещество очищали флеш-хроматографией на силикагеле или осаждением.

Общая процедура M:

К раствору подходящего индола в DMF добавляли алкилгалид и карбонат калия. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 - 20 часов. Добавляли воду. Полученный осадок фильтровали, сушили и перекристаллизировали с получением желаемого соединения. В случае если осадка нет, реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом магния, выпаривали под сниженным давлением и очищали флеш-хроматографией.

Общая процедура N:

К раствору спирта (1,0 экв.) в THF (например, 3,5 мл/ммоль) добавляли DBU (1 экв. - 2 экв., более конкретно, 1,0 экв.) и TBDMSCl (1 экв. - 2 экв., более конкретно, 2,0 экв.). Через 4 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

Общая процедура O:

К раствору индола в дихлорметане, охлажденному до 0°C, по каплям добавляли 1 M раствор диэтилалюминий хлорида в гексане. Через 30 мин при 0°C добавляли раствор ацилхлорида в дихлорметане. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 - 3 ч и выливали в смесь льда/буферного раствора (pH 7). Альтернативно, насыщенный раствор бикарбоната натрия или 1 M раствор сегнетовой соли добавляли к реакционной смеси. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле или осаждением.

Общая процедура P:

К раствору α-метилкетона в THF, охлажденному до 0°C, добавляли раствор фенилтриметиламмонийтрибромида в THF. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 - 20 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле или осаждением.

Общая процедура Q:

К раствору спирта в дихлорметане добавляли DMAP и уксусный ангидрид. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 - 60 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

Общая процедура R:

К раствору оксалилхлорида в безводном дихлорметане, охлажденному до 0°C, добавляли DMF. Через 30 мин при 0°C добавляли индол, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток поглощали в THF и 20% растворе ацетата аммония. Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом. Фазы разделяли, и органическую фазу промывали раствором

бикарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

Общая процедура S:

К раствору сложного эфира в смеси THF и метанола добавляли карбонат калия. Реакционную смесь перемешивали при 20 - 45°C в течение 3 - 5 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле.

ПРИМЕР 1: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,4-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из индола (1,000 г, 8,536 ммоль), пиридина (0,690 мл, 8,531 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (1,610 г, 8,565 ммоль) в толуоле (22 мл). Очисткой осаждением получали 1,294 г (56%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 270, 272 (M+H); 292, 294 (M+Na). ESI/APCI(-): 268, 270 (M-H).

Стадия 2: 2-((3,4-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре B из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,125 г, 0,463 ммоль), 4-аминовератрола (0,142 г, 0,927 ммоль) и триэтиламина (0,200 мл, 1,443 ммоль) в DMF (2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этанола получали 0,014 г (8%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,87 (1H, br s); 8,15 (1H, m); 7,61-7,64 (2H, m); 7,45 (1H, d); 7,13-7,30 (4H, m); 6,60-6,65 (2H, m); 6,24 (1H, m); 5,97-6,07 (2H, m); 3,65 (3H, s); 3,57 (3H, s).

ПРИМЕР 2: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре B из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,054 г, 0,200 ммоль), 3,5-диметоксианилина (0,068 г, 0,444 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в DMF (2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этанола получали 0,005 г (6%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,12 (1H, br s); 8,88 (1H, s); 8,16 (1H, m); 7,61-7,64 (2H, m); 7,45 (1H, m);

7,14-7,31 (5H, m); 6,35 (1H, m); 6,03-6,08 (3H, m); 5,70 (1H, s); 3,61 (6H, s).

ПРИМЕР 3: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-этоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-Этоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,050 г, 0,185 ммоль), 3-этоксианилина (0,100 мл, 0,751 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в DMF (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,010 г (15%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,56 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,53-7,55 (2H, m); 7,40 (1H, m); 7,20-7,32 (5H, m); 7,01 (1H, m); 6,29 (1H, d); 6,20-6,24 (2H, m); 5,72 (1H, m); 5,52 (1H, m); 3,94 (2H, q); 1,35 (3H, t).

ПРИМЕР 4: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((4-хлор-3-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((4-Хлор-3-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,104 г, 0,386 ммоль), 3-метокси-4-хлоранилина (0,105 г, 0,666 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в DMF (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,027 г (18%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H); 413, 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,65 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 7,95-8,11 (2H, m); 7,50-7,53 (2H, m); 7,24-7,53 (5H, m); 7,05 (1H, d); 6,18-6,28 (2H, m); 5,70 (1H, s); 3,79 (3H, s).

ПРИМЕР 5: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((3-(трифторметокси)фенил)амино)этанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенил-2-((3-(трифторметокси)фенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,050 г, 0,185 ммоль), 3-(трифторметокси)анилина (0,100 мл, 0,751 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в DMF (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,009 г (12%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na).

ESI/APCI(-): 369 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,56 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,53-7,55 (2H, m); 7,40 (1H, m); 7,20-7,32 (5H, m); 7,01 (1H, m); 6,29 (1H, d); 6,20-6,24 (2H, m); 5,72 (1H, m); 5,52 (1H, m); 3,94 (2H, q); 1,35 (3H, t).

ПРИМЕР 6: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-хлорфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-Хлорфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,105 г, 0,389 ммоль), 3-хлоранилина (0,200 мл, 1,890 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в DMF (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей перекристаллизацией из метанола получали 0,005 г (4%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 361, 363 (M+H); 383, 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 359, 361 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, d); 7,51-7,53 (2H, m); 7,21-7,38 (6H, m); 7,02 (1H, m); 6,54-6,65 (3H, m); 5,70 (1H, s).

ПРИМЕР 7: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,4-дифторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3,4-Дифторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,105 г, 0,389 ммоль), 3,4-дифторанилина (0,200 мл, 2,017 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в DMF (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge, способ 1) получали 0,025 г (18%) желаемого соединения в виде аморфной соли. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,00 (1H, d); 7,49-7,52 (2H, m); 7,23-7,41 (6H, m); 6,71 (1H, m); 6,32-6,46 (2H, m); 5,30-5,64 (2H, m).

ПРИМЕР 8: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-фторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-Фторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,103 г, 0,382 ммоль), 3-фторанилина (0,200 мл, 2,081 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-

хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,030 г (23%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 345 (M+H); 367 (M+Na). ESI/APCI(-): 343 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,22-7,41 (6H, m); 7,04 (1H, m); 6,46 (1H, d); 6,31-6,37 (2H, m); 5,69 (1H, s); 5,30 (1H, s).

ПРИМЕР 9: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((3-(трифторметил)фенил)амино)этанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенил-2-((3-(трифторметил)фенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,104 г, 0,386 ммоль), 3-(трифторметил)анилина (0,100 мл, 0,801 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,028 г (18%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 395 (M+H). ESI/APCI(-): 393 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,01 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,17-7,41 (7H, m); 6,80-6,90 (3H, m); 5,83 (1H, br s); 5,73 (1H, s).

ПРИМЕР 10: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно 2 описанным в настоящем документе различным процедурам как способ A и способ B.

Способ A: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,103 г, 0,382 ммоль), 3-метоксианилина (0,100 мл, 0,894 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,050 г (37%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,67 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,98 (1H, d); 7,50-7,53 (2H, m); 7,20-7,39 (6H, m); 7,01 (1H, m); 6,23-6,25 (2H, m); 5,70 (1H, s); 5,52 (1H, br s); 3,72 (3H, s).

Способ B:

Стадия 1: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей

процедуре O из раствора 1*H*-индола (2,500 г, 21,34 ммоль) в дихлорметане (80 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (32,00 мл, 32,00 ммоль) и раствора фенилацетилхлорида (4,300 мл, 32,27 ммоль) в дихлорметане (80 мл). Очисткой осаждением из этилацетата получали 3,240 г (65%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 236 (M+H). ESI/APCI(-): 234 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (3,240 г, 13,77 ммоль) в THF (140 мл) и раствора фенилтриметиламмонийтрибромида (5,700 г, 15,16 ммоль) в THF (70 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4 ч. Очисткой осаждением из этилацетата с получением 3,690 г (85%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 314, 316 (M+H); 336, 338 (M+Na). ESI/APCI(-): 312, 314 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,21 (1H, br s); 8,67 (1H, s); 8,20 (1H, m); 7,68 (1H, d); 7,0-7,4 (7H, m); 6,84 (1H, s).

Стадия 3: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,032 г, 0,102 ммоль) и *мета*-анизидина (0,063 мл, 0,563 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 60%) в гептане получали 0,030 г (83%) желаемого продукта в виде белого порошка.

ПРИМЕР 11: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-дифторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3,5-Дифторфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,103 г, 0,382 ммоль), 3,5-дифторанилина (0,117 г, 0,906 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,008 г (6%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 363 (M+H); 385 (M+Na). ESI/APCI(-): 361 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,63 (1H, br s); 8,38 (1H, m); 7,99 (1H, d); 7,51-7,54 (2H, m); 7,23-7,41 (7H, m); 6,08-6,18 (2H, m); 5,88 (1H, br s); 5,65 (1H, m).

ПРИМЕР 12: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 2-метилиндола (0,098 г, 0,747 ммоль) и пиридина (0,070 мл, 0,865 ммоль) в толуоле (2 мл), нагретому при 55°C, по каплям добавляли α-

хлорфенилацетилхлорид (0,120 мл, 0,762 ммоль). Коричневатое масло отделяли после добавления. Смесь нагревали в течение 4 ч при 55°C, и затем добавляли воду. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с получением 0,068 г (32%) 2-хлор-1-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевой пены. ESI/APCI(+) 284 (M+H); 306 (M+Na). ESI/APCI(-): 282 (M-H).

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(2-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,068 г, 0,240 ммоль), 3,5-диметоксианилина (0,173 г, 1,129 ммоль) и DIPEA (0,250 мл, 1,435 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,029 г (30%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,40 (1H, br s); 8,10 (1H, d); 7,46-7,47 (2H, m); 7,20-7,32 (6H, m); 6,04 (1H, d); 5,85-5,89 (3H, m); 5,43 (1H, br s); 3,73 (6H, s); 2,68 (3H, s).

ПРИМЕР 13: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 6-хлориндола (0,103 г, 0,679 ммоль) и пиридина (0,060 мл, 0,742 ммоль) в толуоле (2 мл), нагретому при 55°C, по каплям добавляли α-хлорфенилацетилхлорид (0,100 мл, 0,635 ммоль). Коричневатое масло отделяли после добавления. Смесь перемешивали в течение 18 часов при 55°C, и затем добавляли воду. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 60%) в гептане с получением 0,073 г (35%) 2-хлор-1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 304, 306 (M+H); 326, 328 (M+Na). ESI/APCI(-): 302, 304 (M-H).

Стадия 2: 1-(6-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,073 г, 0,240 ммоль), 3,5-диметоксианилина (0,100 г, 0,653 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи

при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,010 г (10%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 421, 423 (M+H). ESI/APCI(-): 419, 421 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,63 (1H, br s); 8,30 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,48-7,51 (2H, m); 7,21-7,37 (6H, m); 5,84-5,87 (3H, m); 5,66 (1H, s); 5,49 (1H, br s); 3,70 (6H, s).

ПРИМЕР 14: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(трифторметил)фенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(трифторметил)фенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,109 г, 0,404 ммоль), 3-метокси-5-(трифторметил)анилина (0,108 г, 0,565 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,024 г (14%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 425 (M+H); 447 (M+Na). ESI/APCI(-): 423 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,63 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,99 (1H, d); 7,50-7,52 (2H, m); 7,21-7,38 (6H, m); 6,54 (1H, s); 6,42 (1H, s); 6,33 (1H, s); 5,84 (1H, br s); 5,70 (1H, m); 3,74 (3H, s).

ПРИМЕР 15: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-фтор-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-Фтор-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,105 г, 0,389 ммоль), 3-метокси-5-фторанилина (0,100 мл, 0,849 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 180°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,047 г (32%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 375 (M+H); 397 (M+Na). ESI/APCI(-): 373 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,61 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 8,00 (1H, d); 7,50-7,52 (2H, m); 7,25-7,33 (6H, m); 5,95-6,02 (3H, m); 5,68 (2H, m); 3,70 (3H, s).

ПРИМЕР 16: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-

иламино)этанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-иламино)этанон получали согласно общей процедуре D из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,107 г, 0,397 ммоль), 3-аминопиридина (0,099 г, 1,052 ммоль) и PS-DIPEA (твердофазная подложка 3,56 ммоль/г; 0,300 г, 1,068 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 20%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,004 г (3%) желаемого соединения в виде бежевого аморфного твердого вещества. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,70 (1H, br s); 8,37 (1H, m); 8,11 (1H, d); 7,99 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,48-7,51 (2H, m); 7,35 (1H, m); 7,19-7,29 (5H, m); 6,93-6,99 (2H, m); 5,67-5,72 (2H, m).

ПРИМЕР 17: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-4-иламино)этанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-4-иламино)этанон получали согласно общей процедуре D из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,103 г, 0,382 ммоль), 4-аминопиридина (0,098 г, 1,041 ммоль) и PS-DIPEA (твердофазная подложка 3,56 ммоль/г; 0,295 г, 1,050 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 20%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,022 г (18%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 328 (M+H). ESI/APCI(-): 326 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,32 (1H, m); 8,22 (1H, m); 8,05 (1H, d); 7,3-7,55 (11H, m); 6,80 (1H, d).

ПРИМЕР 18: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)(метил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)(метил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре D из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,101 г, 0,374 ммоль), *N*-метил-3-метоксианилина (0,100 мл, 0,752 ммоль) и PS-DIPEA (твердофазная подложка 3,56 ммоль/г; 0,292 г, 1,040 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,011 г (8%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H); 393 (M+Na). ESI/APCI(-): 369 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,41 (1H, m); 7,73 (1H, s); 7,13-7,41 (7H, m); 6,26-6,50 (4H, m); 3,77 (3H,

s); 2,93 (3H, s).

ПРИМЕР 19: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 1*H*-индол-3-карбальдегида (3,770 г, 25,97 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (6,800 г, 31,16 ммоль) и DMAP (0,317 г, 2,595 ммоль) в ацетонитриле (70 мл) с получением 6,100 г (96%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,09 (1H, s); 8,66 (1H, s); 8,15 (2H, dd); 7,32-7,53 (2H, m); 1,68 (9H, s).

Стадия 2: 3-Метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре G из 3-пиридинилкарбоксальдегида (0,179 мл, 1,867 ммоль), сульфата магния (0,300 г, 2,492 ммоль) и 3-метоксианилина (0,230 г, 1,867 ммоль) в этаноле (1 мл).

Стадия 3: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,101 г, 0,373 ммоль) и триэтиламина (0,052 мл, 0,373 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,549 г, 2,239 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилина (1,867 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующим осаждением из ацетонитрила получали 0,050 г (8%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 20: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-4-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(пиридин-4-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре G из 4-пиридинилкарбоксальдегида (0,179 мл, 1,867 ммоль), сульфата магния (0,300 г, 2,492 ммоль) и 3-метоксианилина (0,230 г, 1,867 ммоль) в этаноле (1 мл).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-4-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,101 г, 0,373 ммоль) и триэтиламина (0,052 мл, 0,373 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,549 г, 2,239 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиридин-4-

илметилен)анилина (1,867 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,074 г (11%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 21: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(4-(метилсульфонил)бензилиден)анилин получали количественно согласно общей процедуре G из 4-(метилсульфонил)бензальдегида (0,748 г, 4,061 ммоль), сульфата магния (0,600 г, 4,985 ммоль) и 3-метоксианилина (0,500 г, 4,060 ммоль) в этаноле (5 мл). ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-(метилсульфонил)фенил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,056 г, 0,207 ммоль) и триэтиламина (0,029 мл, 0,207 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,305 г, 1,244 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(4-(метилсульфонил)бензилиден)анилина (1,037 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,048 г (10%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИМЕР 22: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метилизоксазол-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-5-метилизоксазол-3-амин получали согласно общей процедуре G из бензальдегида (0,193 мл, 2,039 ммоль), сульфата магния (0,300 г, 2,492 ммоль) и 3-амино-5-метилизоксазола (0,200 г, 2,039 ммоль) в этаноле (2 мл).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((5-метилизоксазол-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,056 г, 0,207 ммоль) и триэтиламина (0,029 мл, 0,207 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,308 г, 1,257 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метилизоксазол-3-амина (1,047 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge, способ 2)

получали 0,060 г (16%) желаемого соединения в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 332 (M+H). ESI/APCI(-): 330 (M-H).

ПРИМЕР 23: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(фуран-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-(Фуран-2-илметилен)-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре G из 2-фуральдегида (0,390 г, 4,059 ммоль), сульфата магния (0,733 г, 6,090 ммоль) и 3-метоксианилина (0,500 г, 4,060 ммоль) в этаноле (5 мл). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,45 (1H, s); 7,95 (1H, s); 7,24-7,41 (1H, m); 7,16 (1H, d); 6,77-6,87 (3H, m); 6,72 (1H, dd); 3,79 (3H, s).

Стадия 2: 2-(Фуран-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,046 г, 0,170 ммоль) и триэтиламина (0,024 мл, 0,170 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,250 г, 1,019 ммоль) и раствора *N*-(фуран-2-илметилен)-3-метоксианилина (0,849 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,058 г (19%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

ПРИМЕР 24: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(тиофен-2-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(тиофен-2-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре G из 2-тиофенкарбоксальдегида (0,455 г, 4,057 ммоль), сульфата магния (0,733 г, 6,090 ммоль) и 3-метоксианилина (0,500 г, 4,060 ммоль) в этаноле (5 мл).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(тиофен-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,046 г, 0,170 ммоль) и триэтиламина (0,024 мл, 0,170 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,250 г, 1,019 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(тиофен-2-илметилен)анилина (0,185 г, 0,849 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,058 г (7%) желаемого соединения в виде масла. ESI/APCI(+): 363 (M+H).

ESI/APCI(-): 361 (M-H).

ПРИМЕР 25: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((5-метилизоксазол-3-ил)метилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 5-метилизоксазол-3-карбальдегида (0,151 г, 1,359 ммоль) и 3-метоксианилина (0,152 мл, 1,353 ммоль). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,69 (1H, s); 7,35 (1H, t); 6,85-6,97 (3H, m); 6,69 (1H, s); 3,81 (3H, s); 2,50 (3H, s).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,180 г, 0,667 ммоль) и триэтиламина (0,095 мл, 0,676 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,400 г, 1,631 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метилизоксазол-3-ил)метилен)анилина (1,353 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,142 г (29%) желаемого соединения в виде белого порошка . ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

ПРИМЕР 26: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 1-метил-1*H*-имидазол-2-карбальдегида (0,098 г, 0,890 ммоль) и 3-метоксианилина (0,100 мл, 0,890 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,120 г, 0,445 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,462 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,265 г, 1,080 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((1-метил-1*H*-имидазол-2-ил)метилен)анилина (0,890 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,065 г (22%) желаемого соединения в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

ПРИМЕР 27: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(тиофен-3-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(тиофен-3-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из тиофен-3-карбальдегида (0,120 мл, 1,370 ммоль) и 3-метоксианилина (0,152 мл, 1,353 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(тиофен-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,180 г, 0,667 ммоль) и триэтиламина (0,095 мл, 0,676 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,400 г, 1,631 ммоль) и 3-метокси-*N*-(тиофен-3-илметилен)анилина (1,353 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,076 г (15%) желаемого соединения в виде бледно-желтого порошка. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

ПРИМЕР 28: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(1*H*-имидазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-((1*H*-Имидазол-2-ил)метилен)-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре I из 1*H*-имидазол-2-карбальдегида (0,086 г, 0,895 ммоль) и 3-метоксианилина (0,100 мл, 0,890 ммоль).

Стадия 2: 2-(1*H*-Имидазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,120 г, 0,445 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,462 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,265 г, 1,080 ммоль) и *N*-((1*H*-имидазол-2-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,890 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой осаждением из метанола получали 0,046 г (15%) желаемого соединения в виде бледно-коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 347 (M+H). ESI/APCI(-): 345 (M-H).

ПРИМЕР 29: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиримидин-5-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(пиримидин-5-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из пиримидин-5-карбоксальдегида (0,115 г, 1,064 ммоль) и 3-метоксианилина (0,120 мл, 1,068 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиримидин-5-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,144 г, 0,534 ммоль) и триэтиламина

(0,100 мл, 0,712 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,295 г, 1,203 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиримидин-5-илметилен)анилина (1,064 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,065 г (17%) желаемого соединения в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИМЕР 30: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре I из имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,156 г, 1,067 ммоль) и 3-метоксианилина (0,120 мл, 1,068 ммоль).

Стадия 2: 2-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,144 г, 0,534 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,712 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,295 г, 1,03 ммоль) и раствора *N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-3-метоксианилина (1,067 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,111 г (28%) желаемого соединения в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИМЕР 31: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2-гидроксипиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Смесь 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,104 г, 0,386 ммоль), 2-метоксипиридин-4-амина (0,100 г, 0,806 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) облучали в микроволновой печи при 120°C в течение 60 мин. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (2% - 20%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой путем перекристаллизации из дихлорметана получали 0,017 г (13%) 2-((2-гидроксипиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 344 (M+H); 366 (M+Na). ESI/APCI(-): 342 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,99 (1H, s); 8,27 (1H, s); 8,18 (1H, m); 7,2-7,5 (7H, m); 6,89 (1H, d); 6,09 (2H, s); 5,64 (1H, d); 5,29 (1H, s).

ПРИМЕР 32: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((пиридин-2-илметил)амино)этанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенил-2-((пиридин-2-илметил)амино)этанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,108 г, 0,400 ммоль), пиридин-2-илметанамина (0,100 мл, 0,970 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,003 г (2%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 342 (M+H). ESI/APCI(-): 340 (M-H). ^{1}H ЯМР (MeOD) δ 8,46 (1H, m); 8,37 (1H, m); 7,91 (1H, s); 7,69 (1H, m); 7,20-7,46 (10H, m); 5,16 (1H, s); 3,90 (2H, m).

ПРИМЕР 33: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-((тиофен-2-илметил)амино)этанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенил-2-((тиофен-2-илметил)амино)этанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,111 г, 0,412 ммоль), тиофен-2-илметанамина (0,100 мл, 0,972 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (2% - 20%) в дихлорметане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,021 г (15%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 347 (M+H); 369 (M+Na). ESI/APCI(-): 345 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,01 (1H, br s); 8,50 (1H, s); 8,18 (1H, m); 7,14-7,58 (9H, m); 6,38 (1H, s); 6,24 (1H, s); 5,25 (1H, s); 3,67 (2H, s).

ПРИМЕР 34: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((фуран-2-илметил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((Фуран-2-илметил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,103 г, 0,382 ммоль), фуран-2-илметанамина (0,100 мл, 0,382 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (2% - 20%) в дихлорметане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,040 г (32%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 331 (M+H); 353 (M+Na). ESI/APCI(-): 329 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ

12,01 (1H, br s); 8,49 (1H, s); 8,20 (1H, m); 7,16-7,53 (9H, m); 6,89-6,93 (2H, m); 5,27 (1H, s); 3,80 (2H, s).

ПРИМЕР 35: ПОЛУЧЕНИЕ 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензонитрила

3-((2-(1*H*-Индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензонитрил получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,371 ммоль), 3-аминобензонитрила (0,098 г, 0,830 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 40%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,007 г (5%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 352 (M+H). ESI/APCI(-): 350 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,59 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,01 (1H, s); 7,51 (2H, d); 7,17-7,41 (7H, m); 6,84-6,91 (3H, m); 5,70 (1H, s).

ПРИМЕР 36: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила

Стадия 1: 4-(((3-Метоксифенил)имино)метил)бензонитрил получали количественно согласно общей процедуре I из 4-формил-бензонитрила (0,135 г, 1,030 ммоль) и 3-метоксианилина (0,116 мл, 1,030 ммоль).

Стадия 2: 4-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,144 г, 0,534 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,252 г, 1,028 ммоль) и раствора 4-(((3-метоксифенил)имино)метил)бензонитрила (1,030 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 60%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,203 г (52%) желаемого соединения в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИМЕР 37: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(хиноксалин-6-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(хиноксалин-6-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из хиноксалин-6-карбальдегида (0,100 г, 0,632 ммоль) и 3-метоксианилина (0,071 мл, 0,632 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(хиноксалин-6-

ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,491 ммоль) и триэтиламина (0,055 мл, 0,397 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,155 г, 0,630 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(хиноксалин-6-илметилен)анилина (0,632 ммоль) в этаноле (0,7 мл), нагреваемых при 70°C в течение 18 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из метанола получали 0,069 г (27%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 409 (M+H). ESI/APCI(-): 408 (M-H).

ПРИМЕР 38: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((2-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,109 г, 0,404 ммоль), 2-метоксианилина (0,100 мл, 0,893 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,013 г (9%) желаемого соединения в виде белых кристаллов. ESI/APCI(+): 357 (M+H); 379 (M+Na). ESI/APCI(-): 355 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,55 (1H, br s); 8,42 (1H, m); 8,05 (1H, s); 7,54 (2H, d); 7,20-7,38 (6H, m); 6,57-6,78 (4H, m); 5,72 (1H, s); 3,88 (3H, s).

ПРИМЕР 39: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон

2-((2,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,110 г, 0,408 ммоль), 2,5-диметоксианилина (0,102 г, 0,666 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,009 г (6%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,62 (1H, br s); 8,41 (1H, m); 7,98 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,19-7,37 (5H, m); 6,66 (1H, d); 6,10-6,18 (2H, m); 5,67 (1H, s); 5,30 (1H, s); 3,84 (3H, s); 3,66 (3H, s).

ПРИМЕР 40: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2,3-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-

2-фенилэтанона

2-((2,3-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,044 г, 0,163 ммоль), 2,3-диметоксианилина (0,050 мл, 0,326 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,574 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,008 г (13%) желаемого соединения в виде белых кристаллов. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,54 (1H, br s); 8,42 (1H, m); 8,03 (1H, s); 7,52 (2H, d); 7,20-7,38 (6H, m); 6,81 (1H, m); 6,29 (2H, m); 5,75 (1H, s); 3,89 (3H, s); 3,82 (3H, s).

ПРИМЕР 41: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила

Стадия 1: 3-(((3-Метоксифенил)имино)метил)бензонитрил получали количественно согласно общей процедуре I из 3-формилбензонитрила (0,135 г, 1,030 ммоль) и 3-метоксианилина (0,116 мл, 1,032 ммоль).

Стадия 2: 3-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,144 г, 0,534 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,712 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,252 г, 1,028 ммоль) и раствора 3-(((3-метоксифенил)имино)метил)бензонитрила (1,030 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,077 г (20%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИМЕР 42: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 1-метил-1*H*-пиразол-4-карбальдегида (0,110 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 0,999 ммоль).

Стадия 2: 3-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина

(0,100 мл, 0,712 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((1-метил-1*H*-пиразол-4-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. После концентрирования реакционной смеси под сниженным давлением очисткой осаждением из дихлорметана получали 0,219 г (61%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 361 (M+H). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

ПРИМЕР 43: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-карбальдегида (0,100 г, 0,684 ммоль) и 3-метоксианилина (0,077 мл, 0,685 ммоль). ESI/APCI (+): 252 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,095 г, 0,352 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,502 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,168 г, 0,684 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-7-илметилен)анилина (0,684 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 50°C в течение 3 суток. После концентрирования реакционной смеси под сниженным давлением добавляли метанол. Полученный осадок фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане, с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,095 г (35%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИМЕР 44: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-(метилсульфонил)фенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,371 ммоль), 3-(метилсульфонил)анилингидрохлорида (0,112 г, 0,539 ммоль) и DIPEA (0,300 мл, 1,722 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 0,017 г (11%) желаемого соединения в виде аморфных кристаллов. ESI/APCI(+): 405 (M+H); 427 (M+Na); ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИМЕР 45: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-2-метоксипиридин-4-амин получали количественно согласно общей процедуре I из бензальдегида (2,027 мл, 20,01 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-амина (2,483 г, 20,01 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,125 г, 0,463 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,197 г, 0,803 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,803 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 65 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,015 г (5%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 9,39 (1H, br s); 8,42 (1H, d); 7,87 (2H, s); 7,48 (2H, d); 7,20-7,35 (4H, m); 6,40 (1H, d); 6,20 (1H, m); 6,01 (1H, s); 5,87 (1H, d); 5,29 (1H, s); 3,76 (3H, s).

ПРИМЕР 46: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-этилфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-Этилфенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,106 г, 0,393 ммоль), 3-этиланилина (0,100 мл, 0,805 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 40%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,028 г (20%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 355 (M+H); 377 (M+Na). ESI/APCI(-): 353 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,55 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, s); 7,54 (2H, d); 7,20-7,40 (6H, m); 7,04 (1H, m); 6,51-6,55 (3H, m); 5,72 (1H, s); 5,46 (1H, br s); 2,57 (2H, q); 1,17 (3H, t).

ПРИМЕР 47: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(изохинолин-5-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-(Изохинолин-5-илметилен)-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре I из изохинолин-5-карбальдегида (0,119 г, 0,757 ммоль) и 3-метоксианилина (0,087 мл, 0,774 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-(изохинолин-5-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,100 г, 0,371 ммоль) и триэтиламина (0,080 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,186 г, 0,759 ммоль) и раствора *N*-(изохинолин-5-илметилен)-3-метоксианилина (0,757 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 2 суток. После концентрирования реакционной смеси под сниженным давлением очисткой осаждением из метанола получали 0,093 г (30%) желаемого соединения в виде белого порошка. ESI/APCI (+): 408 (M+H). ESI/APCI (-): 406 (M-H).

ПРИМЕР 48: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(4-(пиримидин-5-ил)бензилиден)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 5-(4-формилфенил)пиримидина (0,125 г, 0,679 ммоль) и 3-метоксианилина (0,076 мл, 0,679 ммоль). ESI/APCI (+): 290 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-(пиримидин-5-ил)фенил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,090 г, 0,334 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,502 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,166 г, 0,677 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(4-(пиримидин-5-ил)бензилиден)анилина (0,679 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 75°C в течение 3,5 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира и дихлорметана получали 0,061 г (21%) желаемого соединения в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

ПРИМЕР 49: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Настоящее соединение получали согласно 2 описанным в настоящем документе различным процедурам как способ A и способ B.

Способ A:

Стадия 1: *N*-Бензилиден-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре G из бензальдегида (3,030 мл, 29,98 ммоль), 3-метоксианилина (3,690 мл, 32,84 ммоль) и сульфата магния (3,610 г, 29,99 ммоль) в этаноле (15 мл). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,63 (1H, s); 7,95 (2H, dd); 7,47-7,63 (3H, m); 7,32 (1H, t); 6,75-6,93 (3H, m);

3,80 (3H, s).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,169 г, 0,628 ммоль) и триэтиламина (0,088 мл, 0,628 ммоль) в этаноле (2 мл), 1-метил-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,200 г, 1,256 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (1,256 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,028 г (6%) желаемого соединения в виде белой пены. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

Способ B:

Стадия 1: 2-Хлор-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу M из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль), метилйодида (0,166 мл, 2,573 ммоль) и карбоната калия (0,205 г, 1,476 ммоль) в DMF (5 мл) Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 0,140 г (66%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 284, 286 (M+H); 306, 308 (M+Na).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,140 г, 0,493 ммоль), 3-метоксианилина (0,110 мл, 0,987 ммоль) и DIPEA (0,169 мл, 0,987 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 1,5 ч. После отстаивания при комнатной температуре в течение 24 ч образованный осадок фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением дихлорметана в качестве элюента. Дополнительной очисткой препаративной ТСХ с применением дихлорметана в качестве элюента получали 0,011 г (6%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H).

ПРИМЕР 50: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенил-2-(хиноксалин-6-иламино)этанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-фенил-2-(хиноксалин-6-иламино)этанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,101 г, 0,374 ммоль), хиноксалин-6-амина (0,094 г, 0,648 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в

ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,008 г (6%) желаемого соединения в виде оранжевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 379 (M+H). ESI/APCI(-): 377 (M-H).

ПРИМЕР 51: ПОЛУЧЕНИЕ 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-*N*,*N*-диметилбензамида

3-((2-(1*H*-Индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-*N*,*N*-диметилбензамид получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,099 г, 0,367 ммоль), 3-амино-*N*,*N*-диметилбензамида (0,095 г, 0,579 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,028 г (19%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

ПРИМЕР 52: ПОЛУЧЕНИЕ 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-*N*-метилбензолсульфонамида

3-((2-(1*H*-Индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-*N*-метилбензолсульфонамид получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,096 г, 0,356 ммоль), 3-амино-*N*-метилбензолсульфонамидгидрохлорида (0,101 г, 0,454 ммоль) и DIPEA (0,300 мл, 1,722 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,006 г (4%) желаемого соединения в виде оранжевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

ПРИМЕР 53: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(4-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-4-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 4-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,310 г, 1,726 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,451 г, 2,066 ммоль) и DMAP (0,021 г, 0,172 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) с получением 0,431 г (89%) желаемого соединения.

Стадия 2: 1-(4-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-

метилтиазол-3-ий хлорида (0,232 г, 0,860 ммоль) и триэтиламина (0,120 мл, 0,860 ммоль) в этаноле (3 мл), *трет*-бутил-4-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,481 г, 1,720 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (1,718 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,009 г (1%) желаемого соединения в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI(-): 389, 391 (M-H).

ПРИМЕР 54: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(3-(пиримидин-5-ил)бензилиден)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 3-пиримидин-5-илбензальдегида (0,125 г, 0,679 ммоль) и 3-метоксианилина (0,076 мл, 0,679 ммоль). ESI/APCI (+): 290 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(3-(пиримидин-5-ил)фенил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,091 г, 0,337 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,502 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,166 г, 0,677 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(3-(пиримидин-5-ил)бензилиден)анилина (0,679 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 65°C в течение 5 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,066 г (22%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI (+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

ПРИМЕР 55: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 6-метоксиникотинальдегида (0,140 г, 1,021 ммоль) и 3-метоксианилина (0,115 мл, 1,021 ммоль). ESI/APCI (+): 243 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,143 г, 0,530 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,251 г, 1,020 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (1,021 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 65°C в течение

5 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,097 г (25%) желаемого соединения в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI (+): 388 (M+H). ESI/APCI (-): 386 (M-H).

ПРИМЕР 56: ПОЛУЧЕНИЕ 6-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она

6-((2-(1*H*-Индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-он получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,102 г, 0,378 ммоль), 6-аминобензо[*d*]оксазол-2(3*H*)-она (0,104 г, 0,693 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 минут. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,023 г (16%) желаемого соединения в виде аморфной соли. ESI/APCI(+): 384 (M+H); 406 (M+Na). ESI/APCI(-): 382 (M-H).

ПРИМЕР 57: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)фенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-(1*H*-1,2,4-Триазол-1-ил)фенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,104 г, 0,386 ммоль), 3-(1*H*-1,2,4-триазол-1-ил)анилина (0,093 г, 0,581 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,009 г (6%) желаемого соединения в виде аморфной соли. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

ПРИМЕР 58: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(оксазол-5-ил)фенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-(оксазол-5-ил)фенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,101 г, 0,374 ммоль), 3-(оксазол-5-ил)анилина (0,086 г, 0,537 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,008 г (5%) желаемого соединения в виде

аморфной соли. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H).

ПРИМЕР 59: ПОЛУЧЕНИЕ 5-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она

Стадия 1: 5-(((3-Метоксифенил)имино)метил)-1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он получали количественно согласно общей процедуре I из 1,3-диметил-2-оксо-2,3-дигидро-1*H*-бензо[*d*]имидазол-5-карбальдегида (0,109 г, 0,573 ммоль) и 3-метоксианилина (0,065 мл, 0,578 ммоль). ESI/APCI (+): 296 (M+H).

Стадия 2: 5-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-он получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,077 г, 0,285 ммоль) и триэтиламина (0,060 мл, 0,430 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,140 г, 0,572 ммоль) и раствора 5-(((3-метоксифенил)имино)метил)-1,3-диметил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2(3*H*)-она (0,573 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 65°C в течение 3 суток. После концентрирования реакционной смеси под сниженным давлением осаждением из ацетонаа и диэтилового эфира получали 0,049 г (19%) желаемого соединения в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI (+): 441 (M+H). ESI/APCI (-): 439 (M-H).

ПРИМЕР 60: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила

Стадия 1: 4-(((2-Метоксипиридин-4-ил)имино)метил)бензонитрил получали количественно согласно общей процедуре J из 4-формилбензонитрила (0,131 г, 0,998 ммоль), 2-метоксипиридин-4-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) и сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) в этаноле (1 мл).

Стадия 2: 4-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 4-(((2-метоксипиридин-4-ил)имино)метил)бензонитрила (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане получали 0,125 г (31%) желаемого соединения в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИМЕР 61: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((4-метокси-6-

метилпиримидин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-4-метокси-6-метилпиримидин-2-амин получали количественно согласно общей процедуре J из бензальдегида (0,100 мл, 0,987 ммоль), 4-метокси-6-метилпиримидин-2-амина (0,132 г, 0,949 ммоль) и сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) в этаноле (1 мл). ESI/APCI(+): 228 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((4-метокси-6-метилпиримидин-2-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,124 г, 0,460 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,204 г, 0,832 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-4-метокси-6-метилпиримидин-2-амина (0,949 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 65 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из дихлорметана получали 0,001 г (1%) желаемого соединения в виде порошка. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

ПРИМЕР 62: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6-гидроксипиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: 5-(((3-Метоксифенил)имино)метил)пиридин-2-ол получали количественно согласно общей процедуре I из 6-гидроксиникотинальдегида (0,125 г, 1,015 ммоль) и 3-метоксианилина (0,115 мл, 1,023 ммоль). ESI/APCI (+): 229 (M+H). ESI/APCI (-): 227 (M-H)

Стадия 2: 2-(6-Гидроксипиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,249 г, 1,016 ммоль) и раствора 5-(((3-метоксифенил)имино)метил)пиридин-2-ола (1,015 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 4 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,078 г (21%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI (+): 374 (M+H). ESI/APCI (-): 372 (M-H).

ПРИМЕР 63: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-

2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-2-метоксипиридин-4-амин получали согласно описанным в настоящем документе 2 различным процедурам как способ A и способ B.

Способ A: *N*-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-2-метоксипиридин-4-амин получали количественно согласно общей процедуре H из имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,150 г, 1,026 ммоль), сульфата магния (0,200 г, 1,662 ммоль) и 4-амино-2-метоксипиридина (0,29 г, 1,039 ммоль) в этаноле (1 мл). ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Способ B: Смесь имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,250 г, 1,711 ммоль) и 4-амино-2-метоксипиридина (0,215 г, 1,732 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (5 мл) нагревали с обратным холодильником при помощи аппарата Дина-Старка. Растворитель выпаривали под сниженным давлением с получением в количественном отношении *N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-2-метоксипиридин-4-амина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Стадия 2: 2-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,252 г, 1,027 ммоль) и раствора *N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-2-метоксипиридин-4-амина (1,026 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 4 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 3) получали 0,031 г (7%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI (+): 398 (M+H). ESI/APCI (-): 396 (M-H).

ПРИМЕР 64: ПОЛУЧЕНИЕ 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензамида

3-((2-(1*H*-Индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензамид получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,105 г, 0,389 ммоль), 3-аминобензамида (0,099 г, 0,727 ммоль) и DIPEA (0,200 мл, 1,148 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка

XBridge; способ 2) получали 0,003 г (2%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 370 (M+H); 392 (M+Na). ESI/APCI(-): 368 (M-H).

ПРИМЕР 65: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((4-метоксипиридин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-4-метоксипиридин-2-амин получали количественно согласно общей процедуре J из бензальдегида (0,100 мл, 0,987 ммоль), 4-метоксипиридин-2-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) и сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) в этаноле (1 мл). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((4-метоксипиридин-2-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,128 г, 0,474 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,202 г, 0,824 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-4-метоксипиридин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 65 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка SunFire; способ 2) получали 0,032 г (11%) желаемого соединения в виде аморфной соли. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 66: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-5-метоксипиридин-3-амин получали количественно согласно общей процедуре J из бензальдегида (0,100 мл, 0,987 ммоль), 5-метоксипиридин-3-амина (0,130 г, 1,047 ммоль) и сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) в этаноле (1 мл). ESI/APCI(+): 213 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,124 г, 0,460 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,203 г, 0,828 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метоксипиридин-3-амина (0,987 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 65 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,033 г (11%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6): δ 12,19 (1H, br s); 8,91 (1H, m); 8,15 (1H,

m); 7,83 (1H, m); 7,65 (2H, m); 7,48 (2H, m); 7,19-7,32 (4H, m); 6,68-6,81 (2H, m); 6,16 (1H, m); 3,70 (3H, s).

ПРИМЕР 67: ПОЛУЧЕНИЕ этил-3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензоата

Этил-3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензоат получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,292 г, 1,083 ммоль), этил-3-аминобензоата (0,322 г, 1,949 ммоль) и DIPEA (0,400 мл, 2,296 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,123 г (29%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 399 (M+H); 421 (M+Na). ESI/APCI(-): 397 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,58 (1H, br s); 8,40 (1H, m); 8,02 (1H, m); 7,54 (2H, m); 7,18-7,38 (9H, m); 6,87 (1H, m); 5,77 (1H, s); 4,32 (2H, q); 1,36 (3H, t).

ПРИМЕР 68: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-6-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 6-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,500 г, 2,784 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,740 г, 3,391 ммоль) и DMAP (0,050 г, 0,409 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) с получением 0,760 г (98%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,07 (1H, s); 8,70 (1H, s); 8,13 (2H, m); 7,45 (1H, d); 1,67 (9H, s).

Стадия 2: 1-(6-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,141 г, 0,476 ммоль) и триэтиламина (0,085 мл, 0,611 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,240 г, 0,856 ммоль) и раствора *N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-2-метоксипиридин-4-амина (0,856 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 65°C в течение 5 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (25% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 3) с последующим осаждением из ацетона и гептана получали 0,015 г (4%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI (+): 432, 434 (M+H).

ПРИМЕР 69: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-

ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-амин получали количественно согласно общей процедуре J из бензальдегида (0,100 мл, 0,987 ммоль), 5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-амина (0,157 г, 1,197 ммоль) и сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) в этаноле (1 мл). ESI/APCI(+): 220 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,130 г, 0,482 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,210 г, 0,856 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метокси-1,2,4-тиадиазол-3-амина (0,987 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 80%) в гептане с последующей перекристаллизацией из диэтилового эфира получали 0,002 г (1%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 365 (M+H); 387 (M+Na). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

ПРИМЕР 70: ПОЛУЧЕНИЕ 3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензойной кислоты

Смесь этил-3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензоата (0,067 г, 0,168 ммоль) и гидроксида лития (0,065 г, 2,714 ммоль) в этаноле (2,5 мл) и воде (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 суток. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли. Водную фазу подкисляли 1 н раствором хлорводородной кислоты и экстрагировали этилацетатом. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой перекристаллизацией из диэтилового эфира получали 0,010 г (16%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 71: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Раствор *N*-бензилиден-6-метоксипиримидин-4-амина в метаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,100 мл, 0,987 ммоль) и 6-метоксипиримидин-4-амина (0,165 г, 1,319 ммоль) в метаноле (1 мл) при 70°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Стадия 2: К раствору 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,147 г, 0,545 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли триэтиламин (0,100 мл, 0,717 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 мин. К полученному желтому раствору добавляли *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат (0,208 г, 0,848 ммоль) и раствор *N*-бензилиден-6-метоксипиримидин-4-амина (0,987 ммоль) в метаноле (1 мл). Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 70°C в течение 65 ч. Реакционную смесь концентрировали. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 0,015 г (5%) 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиримидин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИМЕР 72: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(6-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,001 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (1,000 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,094 г (23%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

ПРИМЕР 73: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: 2-Метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)пиридин-4-амин получали количественно согласно общей процедуре H из никотинальдегида (0,094 мл, 0,999 ммоль), 2-метоксипиридин-4-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) и сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) в этаноле (1 мл).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,555 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 2-метокси-*N*-(пиридин-3-

илметилен)пиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане получали 0,069 г (19%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИМЕР 74: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 6-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,653 г, 4,003 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,048 г, 4,802 ммоль) и DMAP (0,049 г, 0,401 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) с получением 0,924 г (88%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 264 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8,67 (1H, s); 8,14 (1H, t); 7,83 (1H, d); 7,28 (1H, t); 1,67 (9H, s).

Стадия 2: 1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,263 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане получали 0,107 г (28%) 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 75: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-6-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 6-метокси-1H-индол-3-карбальдегида (0,466 г, 2,660 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,697 г, 3,134 ммоль) и DMAP (0,032 г, 0,266 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) с получением 0,648 г (88%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(6-Метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-6-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,275 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-

амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,070 г (18%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИМЕР 76: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(6-Метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-6-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,275 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,053 г (13%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 77: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-5-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 5-метокси-1H-индол-3-карбальдегида (0,701 г, 4,001 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,048 г, 4,712 ммоль) и DMAP (0,049 г, 0,4007 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) с получением 0,934 г (85%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Стадия 2: 1-(5-Метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-5-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,275 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,085 г (21%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИМЕР 78: ПОЛУЧЕНИЕ метил 3-(2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоксилата

Стадия 1: 1-*трет*-Бутил-6-метил-3-формил-1*H*-индол-1,6-дикарбоксилат получали согласно общей процедуре F из метил-3-формил-1*H*-индол-6-карбоксилата (0,813 г, 4,001 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,048 г, 4,712 ммоль) и DMAP (0,049 г, 0,4007 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) с получением 1,139 г (94%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: Метил-3-(2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоксилат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-*трет*-бутил-6-метил-3-формил-1*H*-индол-1,6-дикарбоксилата (0,303 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,055 г (13%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИМЕР 79: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-((6,8-Дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*]оксазин-2-ил)метилен)-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре I из 6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-карбальдегида (0,125 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,115 мл, 1,023 ммоль).

Стадия 2: 2-(6,8-Дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-((6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*]оксазин-2-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 3 суток и при 80°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана и диэтилового эфира получали 0,036 г (9%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

ПРИМЕР 80: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)-2-метоксипиридин-4-амина в этаноле получали путем нагревания раствора 5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,100 г, 0,609 ммоль) и 6-метоксипиримидин-4-амина (0,076 г, 0,609 ммоль) в этаноле (1 мл) при 65°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 271 (M+H).

Стадия 2: 2-(5-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,080 г, 0,297 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,466 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,215 г, 0,611 ммоль) и раствора *N*-((5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)-2-метоксипиридин-4-амина (0,609 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 4 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане, и затем метанола (25%) в дихлорметане в качестве элюента. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 3) получали 0,063 г (25%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИМЕР 81: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(тиазол-4-ил)этанона

Стадия 1: Смесь тиазол-4-карбальдегида (0,115 г, 1,016 ммоль) и 4-амино-2-метоксипиридина (0,126 г, 1,016 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали при 65°C в течение 16 ч. Растворитель выпаривали, и остаток сушили под сниженным давлением с получением в количественном отношении 2-метокси-*N*-(тиазол-4-илметилен)пиридин-4-амина, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 220 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(тиазол-4-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,249 г, 1,017 ммоль) и раствора 2-метокси-*N*-(тиазол-4-илметилен)пиридин-4-амина (1,016 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 6 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением

градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,044 г (12%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 365 (M+H). ESI/APCI(-): 363 (M-H).

ПРИМЕР 82: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: К раствору пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбоновой кислоты (0,202 г, 1,246 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли HATU (0,472 г, 1,241 ммоль) и DIPEA (0,450 мл, 2,577 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин при комнатной температуре добавляли *N,O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0,128 г, 1,312 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1 н раствором хлорводородной кислоты, 1 н раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением *N*-метокси-*N*-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбоксамида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 206 (M+H).

Стадия 2: К раствору *N*-метокси-*N*-метилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбоксамида (1,246 ммоль) в сухом THF (3 мл), охлажденном при -15°C (ацетон/холодный), добавляли алюмогидрид лития (0,048 г, 1,257 ммоль), и раствор перемешивали в течение 3 ч. Добавляли 1 н раствор сегнетовой соли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали эфиром. Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на диоксиде кремния с применением градиента этилацетата (0% - 30%) в гептане получали 0,088 г (48% за 2 стадии) пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбальдегида в виде белого твердого вещества. ESI/APCI (+): 147 (M+H).

Стадия 3: 3-Метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,087 г, 0,595 ммоль) и 3-метоксианилина (0,070 мл, 0,623 ммоль).

Стадия 4: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,082 г, 0,304 ммоль) и триэтиламина (0,060 мл, 0,430 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,151 г, 0,616 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-

илметилен)анилина (0,623 ммоль) в этаноле (0,7 мл), нагреваемых при 65°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 60%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,055 г (23%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИМЕР 83: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-7-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 7-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,718 г, 3,998 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,048 г, 4,712 ммоль) и DMAP (0,049 г, 0,401 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) с получением 0,687 г (61%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(7-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-7-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,001 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из ацетонитрила получали 0,058 г (14%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

ПРИМЕР 84: ПОЛУЧЕНИЕ метил 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоксилата

Метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоксилат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-*трет*-бутил-6-метил-3-формил-1*H*-индол-1,6-дикарбоксилата (0,303 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,038 г (9%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИМЕР 85: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-

метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-5-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 5-хлор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,718 г, 3,998 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (1,048 г, 4,712 ммоль) и DMAP (0,049 г, 0,401 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) с получением 1,001 г (89%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(5-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,001 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,011 г (3%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 391 (M+H). ESI/APCI(-): 389 (M-H).

ПРИМЕР 86: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2,6-диметоксипиримидин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Раствор *N*-бензилиден-2,6-диметоксипиримидин-4-амина в метаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,100 мл, 0,987 ммоль) и 2,6-диметоксипиримидин-4-амина (0,136 г, 0,877 ммоль) в метаноле (1 мл) при 70°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 244 (M+H).

Стадия 2: К раствору 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,132 г, 0,489 ммоль) в этаноле (1 мл) добавляли триэтиламин (0,100 мл, 0,717 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 5 мин. К полученному желтому раствору добавляли раствор *N*-бензилиден-2,6-диметоксипиримидин-4-амина (0,877 ммоль) в метаноле (1 мл) и *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат (0,208 г, 0,848 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в герметизированной пробирке при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,005 г (2%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 389 (M+H); 411 (M+Na). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИМЕР 87: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(8-

метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,162 г, 1,011 ммоль) и 3-метоксианилина (0,115 мл, 1,023 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 65°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 266 (M+H); 288 (M+Na); 531 (2M+H); 553 (2M+Na).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,101 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((8-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)анилина (1,011 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 70%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира и дихлорметана получали 0,022 г (5%) желаемого соединения в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИМЕР 88: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Раствор *N*-бензилиден-4-метоксипиримидин-4-амина в метаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,100 мл, 0,987 ммоль) и 4-метоксипиримидин-2-амина (0,163 г, 1,303 ммоль) в метаноле (1 мл) при 70°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((4-метоксипиримидин-2-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,163 г, 0,604 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,195 г, 0,795 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-4-метоксипиримидин-4-амина (0,987 ммоль) в метаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 20%) в этилацетате с последующей перекристаллизацией из метанола получали 0,020 г (7%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381

(M+Na). ESI/APCI(-): 357 (M+H).

ПРИМЕР 89: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-(4-Фторбензилиден)-2-метоксипиридин-4-амин количественно получали согласно общей процедуре H из 4-фторбензальдегида (0,106 мл, 1,004 ммоль), сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл).

Стадия 2: 2-(4-Фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-(4-фторбензилиден)-2-метоксипиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,068 г (17%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 90: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-(3-Фторбензилиден)-2-метоксипиридин-4-амин количественно получали согласно общей процедуре H из 3-фторбензальдегида (0,106 мл, 1,003 ммоль), сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл).

Стадия 2: 2-(3-Фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-(3-фторбензилиден)-2-метоксипиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,093 г (24%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 91: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-

метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(5-Метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-5-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,275 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане получали 0,085 г (22%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 92: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбонитрила

Стадия 1: *трет*-Бутил-6-циано-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 3-формил-1*H*-индол-6-карбонитрила (0,511 г, 3,003 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,786 г, 3,601 ммоль) и DMAP (0,037 г, 0,303 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) с получением 0,697 г (76%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: 3-(2-((2-Метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-циано-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане получали 0,058 г (15%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИМЕР 93: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбонитрила

3-(2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-циано-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией

на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане получали 0,038 г (9%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИМЕР 94: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

Стадия 1: Смесь 6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-карбальдегида (0,156 г, 1,025 ммоль) и 4-амино-2-метоксипиридина (0,130 г, 1,047 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали при 65°C в течение 2,5 суток. Растворитель выпаривали, и остаток сушили под сниженным давлением с получением в количественном отношении *N*-((6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)метилен)-2-метоксипиридин-4-амина, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-(6,8-Дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,133 г, 0,493 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,252 г, 1,026 ммоль) и раствора *N*-((6,8-дигидро-5*H*-имидазо[2,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)метилен)-2-метоксипиридин-4-амина (1,025 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 7 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с элюированием сначала этилацетатом, и затем метанолом (30%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; .способ 2) получали 0,131 г (32%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

ПРИМЕР 95: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(7-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((7-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 7-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,113 мл, 1,009 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 65°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 266 (M+H)

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(7-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,102 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((7-

метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующим осаждением из ацетона получали 0,050 г (12%) желаемого соединения в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИМЕР 96: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(1*H*-индол-5-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((1*H*-индол-5-ил)метилен)-2-метоксипиридин-4-амина в этаноле получали путем нагревания раствора 1*H*-индол-5-карбальдегида (0,098 г, 0,675 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-амина (0,144 г, 1,160 ммоль) в этаноле (1 мл) при 70°C в течение 65 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 252 (M+H). ESI/APCI(-): 250 (M-H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-(1*H*-индол-5-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,156 г, 0,578 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,214 г, 0,872 ммоль) и раствора *N*-((1*H*-индол-5-ил)метилен)-2-метоксипиридин-4-амина (0,675 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,011 г (3%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИМЕР 97: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,113 мл, 1,009 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 65°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 266 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метилимидазо[1,2-a]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль)

и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,102 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метилимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых всю ночь при 65°C. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующим осаждением из ацетона получали 0,084 г (21%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИМЕР 98: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(5-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,001 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,089 г (22%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

ПРИМЕР 99: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((2-Метоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,169 г, 0,628 ммоль) и триэтиламина (0,088 мл, 0,628 ммоль) в этаноле (2 мл), 1-метил-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,200 г, 1,256 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (1,256 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,034 г (7%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИМЕР 100: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(7-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498

ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-7-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,001 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,212 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,083 г (21%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 392, 394 (M+H). ESI/APCI(-): 390, 392 (M-H).

ПРИМЕР 101: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((3-метилизоксазол-5-ил)метилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 3-метилизоксазол-5-карбальдегида (0,111 г, 1,000 ммоль) и 3-метоксианилина (0,113 мл, 1,000 ммоль). ESI/APCI(+): 217 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(3-метилизоксазол-5-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,497 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,294 г, 1,199 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((3-метилизоксазол-5-ил)метилен)анилина (1,000 ммоль) в этаноле (0,7 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата получали 0,051 г (14%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 362 (M+H); 384 (M+Na); 745 (2M+Na). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

ПРИМЕР 102: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)метилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 1-метил-1*H*-имидазол-4-карбальдегида (0,110 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,113 мл, 1,000 ммоль). ESI/APCI(+): 216 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,497 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,294 г, 1,199 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((1-метил-1*H*-имидазол-4-

ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (0,7 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,045 г (12%) желаемого соединения в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 361 (M+H); 383 (M+Na); 743 (2M+Na). ESI/APCI(-): 359 (M-H).

ПРИМЕР 103: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу M из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,150 г, 0,556 ммоль), 2-бромэтанола (0,079 мл, 1,113 ммоль) и карбоната калия (0,115 г, 0,834 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,020 г (11%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 314 (M+H); 336 (M+Na). ESI/APCI(-): 312 (M-H).

Стадия 2: 1-(1-(2-Гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,020 г, 0,064 ммоль), 3-метоксианилина (0,014 мл, 0,127 ммоль) и DIPEA (0,021 мл, 0,127 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 20%) в дихлорметане получали 0,006 г (25%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H).

ПРИМЕР 104: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона и *трет*-бутил-(2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)этил)карбамата

Стадия 1: *трет*-Бутил-(2-(3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)этил)карбамат получали согласно общему способу M из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,150 г, 0,556 ммоль), *трет*-бутил-(2-бромэтил)карбамата (0,249 г, 1,111 ммоль) и карбоната калия (0,154 г, 1,114 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в

гептане получали 0,120 г (52%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 413 (M+H); 435 (M+Na).

Стадия 2: *трет*-Бутил-(2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)этил)карбамат получали согласно общей процедуре C из *трет*-бутил-(2-(3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)этил)карбамата (0,120 г, 0,291 ммоль), 3-метоксианилина (0,065 мл, 0,581 ммоль) и DIPEA (0,099 мл, 0,581 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 1,5 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,066 г (45%) желаемого соединения в виде оранжевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 500 (M+H), 522 (M+Na).

Стадия 3: К раствору *трет*-бутил-(2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)этил)карбамата (0,066 г, 0,132 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали под сниженным давлением. Неочищенное вещество очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 15%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой препаративной ТСХ с применением 10% метанола в дихлорметане в качестве элюента получали 0,033 г (62%) 1-(1-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 400 (M+H); 422 (M+Na).

ПРИМЕР 105: ПОЛУЧЕНИЕ этил-2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)ацетата

Стадия 1: Этил-2-(3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)ацетат получали согласно общей процедуре M из 2-хлор-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,400 г, 1,483 ммоль), этилбромацетата (0,329 мл, 2,974 ммоль) и карбоната калия (0,410 г, 2,967 ммоль) в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Очисткой осаждением с последующей перекристаллизацией из этанола получали 0,475 г (90%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 356, 358 (M+H). ESI/APCI(-): 354, 356 (M-H).

Стадия 2: Этил-2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)ацетат получали согласно общей процедуре C из этил-2-(3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)ацетата (0,250 г, 0,703 ммоль), 3-метоксианилина (0,157 мл, 1,402

ммоль) и DIPEA (0,240 мл, 1,402 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,058 г (19%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 443 (M+H). ESI/APCI(-): 441 (M-H).

ПРИМЕР 106: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)уксусной кислоты

К раствору этил-2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)ацетата (0,040 г, 0,090 ммоль) в этаноле (2 мл) добавляли 1 н раствор гидроксида натрия (0,108 мл, 0,108 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Этанол выпаривали под сниженным давлением. Остаток разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Фазы разделяли. Водную фазу подкисляли 1 н раствором хлорводородной кислоты до значения pH 2-3 и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и выпаривали под сниженным давлением с получением 0,021 г (55%) 2-(3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)уксусной кислоты в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИМЕР 107: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(1-этил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-((1-Этил-1*H*-пиразол-5-ил)метилен)-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре I из 1-этил-1*H*-пиразол-5-карбальдегида (0,254 г, 2,046 ммоль) и 3-метоксианилина (0,229 мл, 2,045 ммоль). ESI/APCI(+): 230 (M+H).

Стадия 2: К раствору 1*H*-индол-3-карбальдегида (5,000 г, 34,45 ммоль) в DMSO (35 мл) добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 1,520 г, 37,89 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли этилхлорформиат (3,520 мл, 37,89 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Реакционную смесь выливали в смесь лед-вода. Полученный осадок фильтровали и растворяли в этилацетате. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента

этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 6,79 г (91%) этил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 218 (M+H).

Стадия 3: 2-(1-Этил-1*H*-пиразол-5-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,124 г, 0,460 ммоль) и триэтиламина (0,064 мл, 0,462 ммоль) в этаноле (2 мл), этил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,200 г, 0,921 ммоль) и раствора *N*-((1-этил-1*H*-пиразол-5-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,921 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых всю ночь при 70°C. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана и диэтилового эфира получали 0,008 г (2%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИМЕР 108: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона

Стадия 1: 2-Метокси-*N*-((5-метилизоксазол-3-ил)метилен)пиридин-4-амин количественно получали согласно общей процедуре H из 5-метилизоксазол-3-карбальдегида (0,111 г, 0,999 ммоль), сульфата магния (0,100 г, 0,831 ммоль) и 2-метоксипиридин-4-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 2-метокси-*N*-((5-метилизоксазол-3-ил)метилен)пиридин-4-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением 65% этилацетата в гептане в качестве элюента получали 0,021 г (6%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 363 (M+H). ESI/APCI(-): 361 (M-H).

ПРИМЕР 109: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор 5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,151 г, 0,920 ммоль) и 3-метоксианилина (0,105 мл, 0,934 ммоль) в этаноле (1 мл) перемешивали всю ночь при 60°C. Реакционную смесь выпаривали и сушили под сниженным давлением с

получением в количественном отношении *N*-((5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)-3-метоксианилина, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 270 (M+H)

Стадия 2: 2-(5-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,125 г, 0,463 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,102 ммоль) и раствора *N*-((5-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,920 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 70%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,072 г (19%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИМЕР 110: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((6-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,150 г, 0,914 ммоль) и 3-метоксианилина (0,113 мл, 1,009 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 65°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 270 (M+H); 292 (M+Na).

Стадия 2: 2-(6-Фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,130 г, 0,482 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,275 г, 1,121 ммоль) и раствора *N*-((6-фторимидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,914 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 70%) в гептане получали 0,078 г (21%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H).

ПРИМЕР 111: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии 1*H*-индол-3-карбальдегида (0,214 г, 1,447 ммоль) в

дихлорметане (3 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,200 мл, 2,578 ммоль) и DIPEA (0,300 мл, 1,722 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду, и раствор перемешивали в течение 1 ч. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным бикарбонатным раствором и водой, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане получали 0,189 г (57%) 1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-карбальдегида в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 224 (M+H).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,157 г, 0,582 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,144 г, 0,645 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,914 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 60%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,041 г (15%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 435 (M+H); 457 (M+Na). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИМЕР 112: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: *N*-(4-(2-(Диметиламино)этокси)бензилиден)-3-метоксианилин получали согласно общей процедуре I из 4-(2-(диметиламино)этокси)бензальдегида (0,185 г, 0,943 ммоль) и 3-метоксианилина (0,108 мл, 0,965 ммоль). ESI/APCI(+): 299 (M+H).

Стадия 2: 2-(4-(2-(диметиламино)этокси)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,129 г, 0,478 ммоль) и триэтиламина (0,066 мл, 0,496 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,281 г, 1,146 ммоль) и раствора *N*-(4-(2-(диметиламино)этокси)бензилиден)-3-метоксианилина (0,943 ммоль) в этаноле (0,7 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 30%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали

0,087 г (20%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

ПРИМЕР 113: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

К раствору 1-(1-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона (0,020 г, 0,056 ммоль) в смеси THF (1 мл) и ацетонитрила (1 мл) добавляли 37% раствор формальдегида в воде (0,020 мл, 0,250 ммоль) и цианоборгидрид натрия (0,004 г, 0,080 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Затем реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой препаративной ТСХ с применением 5% метанола в дихлорметане в качестве элюента получали 0,006 г (30%) 1-(1-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 428 (M+H). ESI/APCI(-): 426 (M-H).

ПРИМЕР 114: ПОЛУЧЕНИЕ *N*-(2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-*N*-(3-метоксифенил)ацетамида

Стадия 1: К раствору 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона (0,050 г, 0,140 ммоль) в дихлорметане (3 мл), охлажденному при 0°C, добавляли триэтиламин (0,059 мл, 0,421 ммоль) и хлорацетилхлорид (0,034 мл, 0,421 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры в течение 15 мин. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,027 г (44%) *N*-(2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)-2-хлор-*N*-(3-метоксифенил)ацетамида в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 433, 435 (M+H). ESI/APCI(-): 431, 433 (M-H).

Стадия 2: К раствору *N*-(2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)-2-хлор-*N*-(3-метоксифенил)ацетамида (0,027 г, 0,062 ммоль) в сухом THF (2 мл), охлажденному при 0°C, добавляли 2 М раствор диметиламина в THF (0,156 мл, 0,312 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и затем нагревали при 55°C в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под

сниженным давлением. Очисткой препаративной ТСХ с применением 10% метанола в дихлорметане в качестве элюента получали 0,015 г (57%) *N*-(2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)-2-(диметиламино)-*N*-(3-метоксифенил)ацетамида в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H).

ПРИМЕР 115: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона

1-(6-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,001 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метилизоксазол-3-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,060 г (14%) желаемого соединения. ESI/APCI (+): 396, 398 (M+H). ESI/APCI (-): 394, 396 (M-H).

ПРИМЕР 116: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанона

2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метилизоксазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,159 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метилизоксазол-3-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,005 г (1%) желаемого соединения. ESI/APCI (+): 376 (M+H).

ПРИМЕР 117: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(6-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых

при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата получали 0,047 г (12%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI (+): 391, 393 (M+H). ESI/APCI (-): 389, 391 (M-H).

ПРИМЕР 118: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 5-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,454 г, 2,783 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,728 г, 3,336 ммоль) и DMAP (0,034 г, 0,278 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) с получением 0,473 г (65%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,07 (1H, s); 8,74 (1H, s); 8,12 (1H, dd); 7,82 (1H, dd); 7,33 (1H, dt); 1,66 (9H, s).

Стадия 2: 1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,263 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,043 г (11%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИМЕР 119: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(2-(7-хлор-1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила

4-(2-(7-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-7-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,001 ммоль) и раствора 4-(((3-метоксифенил)имино)метил)бензонитрила (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата получали 0,050 г (12%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИМЕР 120: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1-

(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((2-Метоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,166 г, 0,615 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,189 г, 0,847 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-метоксипиридин-4-амина (0,909 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в этилацетате, с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,008 г (2%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).

ПРИМЕР 121: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(6-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 6-метил-1*H*-индола (0,200 г, 1,525 ммоль), пиридина (0,100 мл, 1,270 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (0,240 мл, 1,530 ммоль) в толуоле (2,5 мл). Очисткой осаждением получали 0,200 г (46%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 284, 286. ESI/APCI(-): 282, 284 (M-H).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(6-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,110 г, 0,388 ммоль), 3-метоксипиридина (0,087 мл, 0,388 ммоль), DIPEA (0,133 г, 0,775 ммоль) и каталитического количества йодида натрия в ацетонитриле (1,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge, способ 5) получали 0,006 г (4%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 122: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 6-фтор-1*H*-индола (0,250 г, 1,850 ммоль), пиридина (0,120 мл, 1,518 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (0,292 мл, 1,861 ммоль) в толуоле (3 мл). Очисткой осаждением получали 0,150 г (28%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

Стадия 2: 1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,348 ммоль), 3-метоксианилина (0,078 мл, 0,695 ммоль), DIPEA (0,119 мл, 0,695 ммоль) и каталитического количества йодида натрия в смеси диоксана (1 мл) и DMF (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 160°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с элюированием дихлорметаном с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,012 г (9%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИМЕР 123: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-((диметиламино)метил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-(4-((диметиламино)метил)бензилиден)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора *пара*-диметиламинометилбензальдегида (0,161 г, 0,986 ммоль) и 3-метоксианилина (0,113 мл, 1,000 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 65°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 269 (M+H)

Стадия 2: 2-(4-((Диметиламино)метил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,101 ммоль) и раствора *N*-(4-((диметиламино)метил)бензилиден)-3-метоксианилина (0,986 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых всю ночь при 65°C. Очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,135 г (33%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

ПРИМЕР 124: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-метил-1*H*-имидазол-5-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((4-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 4-метил-1*H*-имидазол-5-карбальдегида (0,110 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,115 мл, 1,023 ммоль) в этаноле (0,7 мл) при 65°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 216 (M+H). ESI/APCI (-): 214 (M-H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(4-метил-1*H*-

имидазол-5-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,134 г, 0,496 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,101 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((4-метил-1*H*-имидазол-5-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых всю ночь при 65°C. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge, способ 3). Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка SunFire; способ 3) получали 0,043 г (12%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 361 (M+H).

ПРИМЕР 125: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбонитрила

Стадия 1: *трет*-Бутил-5-циано-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 3-формил-1*H*-индол-5-карбонитрила (0,340 г, 1,999 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,524 г, 2,401 ммоль) и DMAP (0,024 г, 0,197 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) с получением 0,379 г (73%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,11 (1H, s); 8,85 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,27 (1H, d); 7,87 (1H, dd); 1,68 (9H, s).

Стадия 2: 3-(2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбонитрил получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-циано-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,000 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата получали 0,034 г (9%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H).

ПРИМЕР 126: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: ((4-Бромбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилан получали согласно общей процедуре N из 4-бромбензилового спирта (0,500 г, 2,673 ммоль), DBU (0,408 мл, 2,734 ммоль) и TBDMSCl (0,816 г, 5,414 ммоль) в THF (10 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали 0,749 г (93%) желаемого соединения в виде бесцветной жидкости.

Стадия 2: К раствору ((4-бромбензил)окси)(*трет*-бутил)диметилсилана (0,500 г, 1,660 ммоль) в THF (6 мл), охлажденному при -70°C, по каплям добавляли 2,5 М раствор *н*-бутиллиия в гексане (0,800 мл, 2,000 ммоль). Через 30 мин при -70°C добавляли DMF (0,300 мл, 3,875 ммоль), и реакционную смесь оставляли нагреваться до -5°C в течение 4 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. После нагревания до комнатной температуры реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (10% - 80%) в гептане с получением 0,382 г (92%) 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензальдегида в виде бесцветной жидкости. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,89 (1H, s); 7,79 (2H, d); 7,44 (2H, d); 4,72 (2H, s); 0,82 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Стадия 3: *N*-(4-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)бензилиден)-3-метоксианилин получали количественно согласно общей процедуре I из 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензальдегида (0,250 г, 0,998 ммоль) и *мета*-анизидина (0,113 мл, 1,000 ммоль). ESI/APCI(+): 356 (M+H).

Стадия 4: 2-(4-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,294 г, 1,199 ммоль) и раствора *N*-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)бензилиден)-3-метоксианилина (0,998 ммоль) в этаноле (0,7 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали 0,148 г (30%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 501 (M+H); 523 (M+Na). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

Стадия 5: К раствору 2-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона (0,148 г, 0,296 ммоль) в DMF (2,5 мл) добавляли фторид цезия (0,221 г, 1,455 ммоль). Через 3 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между этилацетатом и 1 н раствором хлорводородной кислоты. Фазы разделяли.

Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 8%) в дихлорметане с последующей перекристаллизацией из этилацетата с получением 0,027 г (24%) 2-(4-(гидроксиметил)фенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 387 (M+H); 409 (M+Na). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 127: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу M из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль), 3-бромпропан-1-ола (0,206 г, 1,482 ммоль) и карбоната калия (0,205 г, 1,483 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,215 г (84%) желаемого соединения в виде красного масла. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Стадия 2: 1-(1-(3-Гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,070 г, 0,213 ммоль), 3-метоксианилина (0,478 мл, 4,270 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением 10% этилацетата в дихлорметане в качестве элюента получали 0,027 г (30%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

ПРИМЕР 128: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-*N*,*N*-диметил-1*H*-индол-5-сульфонамида

Стадия 1: *трет*-Бутил-5-(*N*,*N*-диметилсульфамоил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 3-формил-*N*,*N*-диметил-1*H*-индол-5-сульфонамида (0,505 г, 2,003 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,524 г, 2,401 ммоль) и DMAP (0,024 г, 0,197 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) с получением 0,602 г (85%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,13 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,36 (1H, d); 7,84 (1H, d); 2,62 (6H, s); 1,68 (9H, s).

Стадия 2: 3-(2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-*N*,*N*-диметил-1*H*-индол-5-сульфонамид получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-(*N*,*N*-диметилсульфамоил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,352 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,047 г (9%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 464 (M+H). ESI/APCI(-): 462 (M-H).

ПРИМЕР 129: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-5-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 5-метил-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,478 г, 3,003 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,524 г, 3,602 ммоль) и DMAP (0,036 г, 0,295 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) с получением 0,710 г (91%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8,61 (1H, s); 7,91-8,03 (2H, m); 7,27 (1H, d); 2,43 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(5-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-5-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,259 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из метил-*трет*-бутилового эфира получали 0,053 г (14%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 130: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 5-фтор-1*H*-индола (1,000 г, 7,400 ммоль), пиридина (0,120 мл, 7,419 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (1,100 мл, 7,390 ммоль) в толуоле (19 мл). Очисткой осаждением получали 0,978 г (46%) желаемого соединения в виде светло-

желтого твердого вещества. ESI/APCI(+): 288, 290 (M+H); 310, 312 (M+Na). ESI/APCI(-): 286, 288 (M-H).

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу E из 2-хлор-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,348 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,484 г, 3,160 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,045 г (32%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИМЕР 131: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-2-фторбензонитрила

Стадия 1: Раствор 2-фтор-4-(((3-метоксифенил)-имино)метил)бензонитрила в этаноле получали путем нагревания раствора 2-фтор-4-формилбензонитрила (0,137 г, 0,919 ммоль) и 3-метоксианилина (0,107 мл, 0,952 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 255 (M+H).

Стадия 2: 4-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-2-фторбензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,124 г, 0,460 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,260 г, 1,060 ммоль) и раствора 2-фтор-4-(((3-метоксифенил)-имино)метил)бензонитрила (0,919 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане получали 0,154 г (42%) желаемого соединения в виде желтой пены. ESI/APCI(+): 400 (M+H). ESI/APCI(-): 398 (M-H).

ПРИМЕР 132: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-дифторбензонитрила

Стадия 1: Раствор 3,5-дифтор-4-(((3-метоксифенил)-имино)метил)бензонитрила в этаноле получали путем нагревания раствора 3,5-дифтор-4-формилбензонитрила (0,151 г, 0,904 ммоль) и 3-метоксианилина (0,105 мл, 0,934 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 273 (M+H).

Стадия 2: 4-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)-3,5-дифторбензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-

гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,124 г, 0,460 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,260 г, 1,060 ммоль) и раствора 3,5-дифтор-4-(((3-метоксифенил)имино)метил)бензонитрила (0,904 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане получали 0,214 г (58%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 418 (M+H).

ПРИМЕР 133: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1:

6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из 6-гидроксииндола (0,500 г, 3,755 ммоль), DBU (0,573 мл, 3,839 ммоль) и TBDMSCl (1,150 г, 7,630 ммоль) в THF (13 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали 0,888 г (96%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 248 (M+H). ESI/APCI(-): 246 (M-H).

Стадия 2:

1-(6-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-индола (0,785 г, 3,173 ммоль), пиридина (0,275 мл, 3,276 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (0,547 мл, 3,461 ммоль) в толуоле (8 мл). Полученный после экстрагирования остаток очищали осаждением из этилацетата с получением 0,669 г (53%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 400, 402 (M+H); 422, 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 398, 400 (M-H).

Стадия 3:

1-(6-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 1-(6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона (0,300 г, 0,750 ммоль) и 3-метоксианилина (1,680 мл, 15,02 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 50%) в гептане получали 0,200 г (55%) желаемого соединения в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Стадия 4:

К раствору 1-(6-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,411 ммоль) в DMF (3,5 мл) добавляли фторид цезия (0,312 г, 2,054 ммоль). Через 2,5 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали. Остаток разделяли между этилацетатом и 1 н раствором хлорводородной кислоты. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором гидрокарбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,020 г (13%) 1-(6-гидрокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде серого порошка. ESI/APCI(+): 373 (M+H); 395 (M+Na). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

ПРИМЕР 134: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоновой кислоты

К раствору метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоксилата (0,100 г, 0,241 ммоль) в смеси THF (3 мл) и метанола (3 мл) добавляли 6 н раствор гидроксида натрия (1,500 мл, 9,000 ммоль), и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную смесь частично концентрировали под сниженным давлением. Оставшийся водный раствор подкисляли 1 н раствором хлорводородной кислоты до значения pH 2-3. Осадок фильтровали, промывали водой и сушили. Дополнительной очисткой осадка препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,020 г (21%) 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-6-карбоновой кислоты в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

ПРИМЕР 135: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(1-(2-метоксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу M из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль), 1-бром-2-метоксиэтана (0,206 г, 1,482 ммоль) и карбоната калия (0,205 г, 0,183 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,115 г (47%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 350, 352 (M+Na). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Стадия 2: 1-(1-(2-Метоксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,050 г, 0,153 ммоль), 3-метоксианилина (0,354 мл, 3,150 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением 5% этилацетата в дихлорметане в качестве элюента с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,025 г (39%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*$_6$) δ 8,95 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,57-7,68 (3H, m); 7,11-7,33 (5H, m); 6,92 (1 H, t); 6,34-6,46 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,05 (1H, d); 4,45 (2H, br s); 3,73 (2H, m); 3,62 (3H, s); 3,23 (3H, s).

ПРИМЕР 136: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(5-фтор-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу M из 2-хлор-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,695 ммоль), йодметана (0,216 мл, 3,470 ммоль) и карбоната калия (0,192 г, 1,389 ммоль) в DMF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 50%) в гептане получали 0,076 г (36%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 302, 304 (M+H); 324, 326 (M+Na). ESI/APCI(-): 300, 302 (M-H).

Стадия 2: 1-(5-Фтор-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(5-фтор-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,070 г, 0,232 ммоль), 3-метоксианилина (0,519 мл, 4,619 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых при 150°C в течение 30 мин. Очисткой дважды флеш-хроматографией на силикагеле с применением первого градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане, и затем градиента дихлорметана (15% - 70%) в гептане с последующим осаждением из *трет*-бутилметилового эфира получали 0,020 г (22%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-*d*$_6$) δ 8,99 (1H, s); 7,79-7,88 (1H, dd); 7,63 (2H, d); 7,54-7,61 (1H, m); 7,25-7,35 (2H, m); 7,10-7,24 (2H, m); 6,92 (1H, t); 6,33-6,44 (3H, m); 6,11 (1H, d); 5,99 (1H, d); 3,91 (3H, s); 3,62 (3H, s).

ПРИМЕР 137: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*m*-толил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-(3-метилбензилиден)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 3-метилбензальдегида (0,120 мл, 1,019 ммоль) и 3-метоксианилина (0,120 мл, 1,068 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*m*-толил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,140 г, 0,519 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,101 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(3-метилбензилиден)анилина (1,019 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 30%) в гептане с последующей препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,085 г (23%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 138: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*пара*-толил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-(4-метилбензилиден)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 4-метилбензальдегида (0,120 мл, 1,014 ммоль) и 3-метоксианилина (0,120 мл, 1,068 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 226 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*пара*-толил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,138 г, 0,512 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,274 г, 1,117 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(4-метилбензилиден)анилина (1,014 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане с последующим осаждением из ацетона и гептана получали 0,085 г (23%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 139: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии гидрида лития алюминия (0,866 г, 22,82 ммоль) в сухом

THF (30 мл), охлажденному при 0°C, добавляли раствор метил-1*H*-индол-6-карбоксилата (2,000 г, 11,42 ммоль) в THF (30 мл) в атмосфере азота. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакцию гасили осторожным добавлением 1 н раствора сегнетовой соли. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, и затем экстрагировали дихлорметаном. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и выпаривали под сниженным давлением с получением 2,050 г (1*H*-индолил-6-ил)метанола в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(-): 146 (M-H).

Стадия 2: К раствору (1*H*-индол-6-ил)метанола (0,500 г, 3,397 ммоль) в сухом THF (20 мл), охлажденному при 0°C, добавляли порционно гидрид натрия (60% в минеральном масле; 0,271 г, 6,775 ммоль). После перемешивания в течение 5 мин добавляли TBDMSCl (0,512 г, 3,397 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали водой, сушили над сульфатом магния и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 20%) в гептане получали 0,482 г (46% за 2 стадии) 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 262 (M+H). ESI/APCI(-): 260 (M-H).

Стадия 3: 2-Хлор-1-(6-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 6-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола (0,265 г, 1,014 ммоль), пиридина (0,082 мл, 1,014 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (0,151 мл, 1,014 ммоль) в толуоле (2,6 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 100%) в гептане получали 0,064 г (21%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 300, 302 (M+H); 322, 324 (M+Na). ESI/APCI(-): 298, 300 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,15 (1H, br s); 8,61 (1H, d); 8,09 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,25-7,48 (5H, m); 7,16 (1H, d); 6,73 (1H, s); 5,20 (1H, t); 4,58 (2H, d).

Стадия 4: 1-(6-(Гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(6-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,060 г, 0,200 ммоль) и 3-метоксианилина (0,448 мл, 3,987 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 130°C в

течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане и с последующей другой очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 0,021 г (27%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 140: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-(2-гидроксиэтокси)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 6-гидроксииндола (0,645 г, 4,844 ммоль) в ацетоне (25 мл) добавляли карбонат калия (1,350 г, 9,768 ммоль) и этилбромацетат (1,000 мл, 9,018 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали загрязненный диалкилированным продуктом этил-2-((1*H*-индол-6-ил)окси)ацетат в виде розового масла. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 220 (M+H); 242 (M+Na). ESI/APCI(-): 218 (M-H).

Стадия 2: К суспензии гидрида лития алюминия (0,406 г, 10,97 ммоль) в THF, охлажденноой при 0°C, по каплям добавляли раствор этил-2-((1*H*-индол-6-ил)окси)ацетата (неочищенный, 4,844 ммоль) в THF (15 мл) в течение 25 мин. После одной ночи при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и охлаждали до 0°C. Добавляли 1 M раствор сегнетовой соли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 90%) в гептане получали 0,586 г (68% за 2 стадии) 2-((1*H*-индол-6-ил)окси)этанола в виде розового порошка. ESI/APCI(+): 178 (M+H); 200 (M+Na). ESI/APCI(-): 176 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,84 (1H, s); 7,39 (1H, d); 7,18 (1H, s); 6,89 (1H, s); 6,66 (1H, d); 6,32 (1H, s), 4,85 (1H, m), 3,98 (2H, m); 3,73 (2H, m).

Стадия 3: 6-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из 2-((1*H*-индол-6-ил)окси)этанола (0,581 г, 3,279 ммоль), DBU (0,500 мл, 3,350 ммоль) и TBDMSCl (1,000 г, 6,635 ммоль) в THF (12 мл).

Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали 0,757 г (79%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 292 (M+H); 314 (M+Na). ESI/APCI(-): 290 (M-H).

Стадия 4: 1-(6-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 6-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1*H*-индола (0,400 г, 1,372 ммоль), пиридина (0,115 мл, 1,422 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (0,240 мл, 1,536 ммоль) в толуоле (3,5 мл). Полученный после экстрагирования остаток очищали осаждением из этилацетата и гептана. Дополнительной очисткой перекристаллизацией из этилацетата получали 0,060 г (10%) желаемого соединения в виде бежевого порошка. Фильтрат перекристаллизации очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 80%) в гептане с получением 0,066 г желаемого соединения (11%) в виде розового порошка. ESI/APCI(+): 444, 446 (M+H); 466, 468 (M+Na). ESI/APCI(-): 442, 444 (M-H).

Стадия 5: 1-(6-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 1-(6-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона (0,242 г, 0,545 ммоль) и 3-метоксианилина (1,157 мл, 10,344 ммоль) в ацетонитриле (2,6 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали 0,099 г (34%) желаемого соединения в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 487 (M+H); 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

Стадия 6: К раствору 1-(6-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этокси)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона (0,099 г, 0,186 ммоль) в дихлорметане (2,75 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 4 н раствор хлорида водорода в диоксане (0,645 мл, 2,580 ммоль). После 2,5 ч при комнатной температуре реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и превращали в основание при помощи 2 н раствора гидроксида натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 95%) в гептане получали 0,043 г (55%) - 1-(6-(2-гидроксиэтокси)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 417 (M+H); 439 (M+Na); 855 (2M+Na). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,92 (1H, s); 8,75 (1H, s); 8,00 (1H, d); 7,63 (1H, d); 7,28 (2H, m); 7,19 (1H, m); 6,92 (3H,

m); 6,08 (2H, m); 4,86 (1H, t); 3,98 (2H, t); 3,72 (2H, q); 3,62 (3H, s).

ПРИМЕР 141: ПОЛУЧЕНИЕ метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоксилата

Стадия 1: Метил-3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоксилат получали согласно общей процедуре A из метил-1*H*-индол-5-карбоксилата (2,000 г, 11,42 ммоль), пиридина (0,923 мл, 11,42 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (1,676 мл, 11,42 ммоль) в толуоле (30 мл). Осаждением осадка получали 0,324 г (9%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,53 (1H, br. s); 8,87 (1H, s); 8,76 (1H, d); 7,87 (1H, dd); 7,54-7,69 (3H, m); 7,29-7,45 (3H, m); 6,79 (1H, s); 3,88 (3H, s).

Стадия 2: Метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоксилат получали согласно общей процедуре E из метил-3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоксилата (0,100 г, 0,305 ммоль) и 3-метоксианилина (0,683 мл, 6,101 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из этилацетата получали 0,040 г (32%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 415 (M+H). ESI/APCI(-): 413 (M-H)

ПРИМЕР 142: ПОЛУЧЕНИЕ метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоксилата

К раствору метил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоксилата (0,028 г, 0,068 ммоль) в смеси метанола (0,5 мл) и THF (0,5 мл) добавляли 6 н раствор гидроксида натрия (0,250 мл, 1,500 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и концентрировали под сниженным давлением. Остаток растворяли в воде и подкисляли 1 н раствором хлорводородной кислоты. Полученный осадок фильтровали и промывали водой. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,007 г (22%) 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-карбоновой кислоты. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H).

ПРИМЕР 143: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(2-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-(2-фторбензилиден)-3-метоксианилина получали путем нагревания раствора 2-фторбензальдегида (0,105 мл, 0,998 ммоль) и 3-метоксианилина (0,120 мл, 1,068 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина

было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 230 (M+H)

Стадия 2: 2-(2-Фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,139 г, 0,515 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), трет-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,272 г, 1,109 ммоль) и раствора *N*-(2-фторбензилиден)-3-метоксианилина (0,998 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 35%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,037 г (10%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI (+): 375 (M+H). ESI/APCI (-): 373 (M-H)

ПРИМЕР 144: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре M из 2-хлор-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,695 ммоль), 1-бром-2-(метоксиметокси)этана (0,235 г, 1,390 ммоль) и карбоната калия (0,288 г, 2,084 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и нагревали при 60°C в течение 2 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,070 г (27%) желаемого соединения в виде масла. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H); 398, 400 (M+Na). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

Стадия 2: 1-(5-Фтор-1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(5-фтор-1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,070 г, 0,186 ммоль), 3-метоксианилина (0,417 мл, 3,711 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,036 г (42%) желаемого соединения в виде красного твердого вещества. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИМЕР 145: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(5-Фтор-1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон (0,036 г, 0,078 ммоль) растворяли в 4 н растворе

хлорида водорода в диоксане (3 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали карбонатом калия, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,015 г (45%) 1-(5-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 419 (M+H); 441 (M+Na). ESI/APCI(-): 417 (M-H).

ПРИМЕР 146: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре M из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,300 г, 1,112 ммоль), 1-бром-2-(метоксиметокси)этана (0,375 г, 2,218 ммоль) и карбоната калия (0,461 г, 3,336 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч и нагревали при 60°C в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,144 г (36%) желаемого соединения в виде масла. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H); 380, 382 (M+Na). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,070 г, 0,196 ммоль), 3,5-диметоксианилина (0,300 г, 1,958 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 130°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,038 г (41%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 463 (M+H); 485 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИМЕР 147: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1-(2-(метоксиметокси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (0,036 г, 0,079 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (3 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь нейтрализовали карбонатом калия, разбавляли этилацетатом и промывали водой. Фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,005 г (15%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 431 (M+H).

ПРИМЕР 148: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-(4-фторбензилиден)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 4-фторбензальдегида (0,156 г, 1,257 ммоль) и 3-метоксианилина (0,140 мл, 1,253 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 230 (M+H).

Стадия 2: 2-(4-Фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,170 г, 0,630 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,350 г, 1,136 ммоль) и раствора *N*-(4-фторбензилиден)-3-метоксианилина (1,253 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 4 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане получали 0,120 г (26%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 375 (M+H).

ПРИМЕР 149: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

1-(6-Хлор-1*H*-индол-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,156 г, 0,542 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-6-хлор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,319 г, 1,140 ммоль) и раствора *N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-3-метоксианилина (1,068 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 18 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 70%) в гептане с последующим осаждением из этилацетата

и гептана получали 0,052 г (11%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 431, 433 (M+H). ESI/APCI(-): 429, 431 (M-H).

ПРИМЕР 150: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,252 ммоль) в этаноле (0,37 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,158 г, 0,600 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилина (0,499 ммоль) в этаноле (0,75 мл), нагреваемых при 70°C в течение 20 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,036 г (19%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 151: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,252 ммоль) в этаноле (0,37 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,158 г, 0,600 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилина (0,499 ммоль) в этаноле (0,75 мл), нагреваемых при 70°C в течение 20 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,045 г (24%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 152: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Синтез проводили, как описано в WO2009/015067. К раствору DMF (0,600 мл, 7,749 ммоль) в дихлорметане (2 мл), охлажденному при -15°C, по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,350 мл, 3,748 ммоль). Через 15 мин при -15°C порционно добавляли 7-фториндол (0,497 г, 3,678 ммоль). Затем реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь превращали в основание при помощи 1 н

раствора гидроксида натрия до значения pH 8 и экстрагировали этилацетатом. Водную фазу экстрагировали этилацетатом и смесью метанола в дихлорметане. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,078 г желтого твердого вещества. Через 24 ч осадок в водной фазе фильтровали с получением 0,264 г белого твердого вещества. Фильтрат превращали в основание при помощи 1 н раствора гидроксида натрия до значения pH 12 и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,290 г желтого твердого вещества. Три твердых вещества смешивали, поглощали на силикагеле и очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением 40% этилацетата в гептане в качестве элюента с получением 0,485 г (81%) 7-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 164 (M+H). ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-7-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 7-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,485 г, 2,973 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,780 г, 3,574 ммоль) и DMAP (0,046 г, 0,377 ммоль) в ацетонитриле (9 мл) с получением 0,687 г (88%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,08 (1H, s); 8,77 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,25-7,43 (2H, m); 1,64 (9H, s).

Стадия 3: 1-(7-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,252 ммоль) в этаноле (0,37 мл), *трет*-бутил-7-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,158 г, 0,600 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилина (0,499 ммоль) в этаноле (0,75 мл), нагреваемых при 70°C в течение 20 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,033 г (18%) желаемого соединения в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 376 (M+H); 398 (M+Na). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 153: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-

гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,034 г, 0,125 ммоль) и триэтиламина (0,013 мл, 0,093 ммоль) в этаноле (0,25 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,066 г, 0,251 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (0,248 ммоль) в этаноле (0,25 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,004 г (4%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИМЕР 154: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

1-(7-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,034 г, 0,125 ммоль) и триэтиламина (0,013 мл, 0,093 ммоль) в этаноле (0,25 мл), *трет*-бутил-7-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,066 г, 0,251 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (0,248 ммоль) в этаноле (0,25 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,005 г (5%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИМЕР 155: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-Хлор-1-(5-фтор-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу M из 2-хлор-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,695 ммоль), 3-бромпропан-1-ола (0,193 г, 1,389 ммоль) и карбоната калия (0,192 г, 1,389 ммоль) в DMF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в дихлорметане получали 0,219 г (91%) желаемого соединения в виде коричневого масла. ESI/APCI(+): 346, 348 (M+H); 368, 370 (M+Na).

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(5-фтор-1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,125 г, 0,361 ммоль), 3,5-диметоксианилина (0,554 г, 3,617 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в

микроволновой печи при 130°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в дихлорметане с последующей второй очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 0,032 г (19%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 463 (M+H).

ПРИМЕР 156: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,067 г, 250 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,250 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,132 г, 0,500 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метоксипиридин-3-амина (0,500 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 18 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,017 г (9%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 157: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

Стадия 1: Смесь 6-метоксиникотинальдегида (0,137 г, 0,999 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (0,124 мг; 0,999 ммоль) в этаноле (1,5 мл) нагревали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением и сушили под вакуумом над оксидом фосфора (V) с получением в количественном отношении 5-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)пиридин-3-амина, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ESI/APCI (+): 244 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,134 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,496 ммоль) в этаноле (2 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 18 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 15%) в дихлорметане с последующими осаждениями из диэтилового

эфира и дихлорметана получали 0,025 г (6%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИМЕР 158: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрила

Стадия 1: Смесь 4-формилбензонитрила (0,131 г, 0,999 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (0,124 мг; 0,999 ммоль) в этаноле (1,5 мл) нагревали при 60°C в течение 6 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением и сушили под вакуумом над оксидом фосфора (V) с получением в количественном отношении 4-(((5-метоксипиридин-3-ил)имино)метил)бензонитрила, который использовали без дополнительной очистки на следующей стадии. ESI/APCI (+): 238 (M+H).

Стадия 2: 4-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,134 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,496 ммоль) в этаноле (2 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 4-(((5-метоксипиридин-3-ил)имино)метил)бензонитрила (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 18 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 7%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,132 г (34%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИМЕР 159: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору тианафтена (0,300 г, 2,235 ммоль) и фенилацетилхлорида (0,300 мл, 2,266 ммоль) в дихлорэтане (5 мл), охлажденному при 0°C, в течение 2 ч добавляли порционно трихлорид алюминия (0,894 г, 6,705 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли 1 М раствор сегнетовой соли, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (30% - 90%) в гептане получали 0,239 г (42%) 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 253 (M+H); 275 (M+Na). ESI/APCI(-): 251 (M-H). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,78 (1H, d); 8,37

(1H, s); 7,85 (1H, d); 7,5-7,2 (7H, m); 4,30 (2H, s).

Стадия 2: 1-(Бензо[b]тиофен-3-ил)-2-бром-2-фенилэтанон получали согласно описанным в настоящем документе 2 различным процедурам как способ A и способ B.

Способ A.

К раствору 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,396 ммоль) в THF (4 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли раствор фенилтриметиламмоний трибромида (0,171 г, 0,455 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин и при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали диэтиловым эфиром. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток растворяли в дихлорметане и промывали водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (20% - 80%) в гептане получали 0,114 г смеси, содержащей 1-(бензо[b]тиофен-3-ил)-2-бром-2-фенилэтанон в виде коричневого масла. ESI/APCI(+): 331,333 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,27 (1H, s); 8,61 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,7-7,1 (7H, m); 7,17 (1H, s) (80% чистоты).

Способ B.

К раствору 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-фенилэтанона (0,108 г, 0,428 ммоль) в этилацетате (2 мл) добавляли бромид меди (II) (0,162 г, 0,725 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (30% - 80%) в гептане получали 0,102 г смеси, содержащей 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-бром-2-фенилэтанон (с такой же чистотой, как в способе A) в виде коричневого масла.

Стадия 3: 1-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-бром-2-фенилэтанона (0,050 г, 0,151 ммоль), DIPEA (0,052 мл, 0,298 ммоль) и 3-метоксианилина (0,034 мл, 0,303 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 200°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 50%) в гептане с

последующей второй очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (20% - 90%) в гептане получали 0,029 г (44% за две стадии) желаемого продукта в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 374 (M+H); 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 372 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,51 (1H, s); 8,53 (1H, d); 8,07 (1H, d); 7,6-7,2 (7H, m); 6,94 (1H, t); 6,42 (4H, m); 6,14 (1H, dd); 3,63 (3H, s).

ПРИМЕР 160: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 7-азаиндол-3-карбоксальдегида (0,500 г, 3,421 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,896 г, 4,105 ммоль) и DMAP (0,042 г, 0,342 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) с получением 0,779 г (92%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,114 г, 0,423 ммоль) и триэтиламина (0,059 мл, 0,423 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,250 г, 1,015 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,846 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей второй очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане получали 0,028 г (9%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 161: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Смесь 4-азаиндола (0,500 г, 4,223 ммоль), гексаметилентетрамина (0,890 г, 6,348 ммоль) и уксусной кислоты (3,630 мл, 63,45 ммоль) в воде (9 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (2% - 4%) в дихлорметане получали 0,550 г (89%) 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбальдегида. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-3-формил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-карбальдегида

(0,550 г, 3,763 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,986 г, 4,518 ммоль) и DMAP (0,048 г, 0,376 ммоль) в ацетонитриле (8 мл) с получением 0,802 г (87%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Стадия 3: 2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,137 г, 0,508 ммоль) и триэтиламина (0,071 мл, 0,508 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-пирроло[3,2-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,300 г, 1,218 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (1,015 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,019 г (5%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 162: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(Имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), имидазо[1,2-*a*]пиридин-3-карбальдегида (0,146 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,112 г (31%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 163: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: К раствору этилпиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбоксилата (0,400 г, 2,103 ммоль) в сухом дихлорметане (8 мл), охлажденному при -78°C в атмосфере азота, по каплям добавляли 1 М раствор диизобутилалюминий гидрида в дихлорметане (4,630 мл, 4,630 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C, после чего ее оставляли нагреваться до -15°C в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением 1 н раствора сегнетовой соли, и реакционную смесь энергично перемешивали в течение 1 ч. Фазы разделяли, и водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния и

концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане получали 0,128 г (41%) пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илметанола в виде бесцветного масла. ESI/APCI(+): 149 (M+H).

Стадия 2: К раствору пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-илметанола (0,128 г, 0,864 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли молекулярные сита (4Å) и пиридиний дихромат (0,488 г, 1,296 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли Celite®, и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин. Красную суспензию фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 20%) в гептане получали 0,064 г (51%) пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбальдегида в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 147 (M+H).

Стадия 3: 2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,059 г, 0,219 ммоль) и триэтиламина (0,031 мл, 0,219 ммоль) в этаноле (0,5 мл), пиразоло[1,5-*a*]пиридин-3-карбальдегида (0,093 г, 0,438 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,438 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,020 г (13%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

ПРИМЕР 164: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-1*H*-индазол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 1*H*-индазол-3-карбоксальдегида (0,500 г, 3,421 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,896 г, 4,105 ммоль) и DMAP (0,042 г, 0,342 ммоль) в ацетонитриле (8 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 40%) в гептане получали 0,318 г (38%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 269 (M+Na).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,174 г, 0,646 ммоль) и триэтиламина (0,091 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индазол-1-карбоксилата (0,318 г, 1,291 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (1,291 ммоль) в этаноле (1 мл),

нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,004 г (1%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 165: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанона

1-(Бензо[*b*]тиофен-3-ил)-2-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-ил)-2-((2-метоксипиридин-4-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,110 г, 0,408 ммоль) и триэтиламина (0,080 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (0,5 мл), бензо[*b*]тиофен-3-карбальдегида (0,140 г, 0,863 ммоль) и смеси *N*-(имидазо[1,2-*a*]пиридин-2-илметилен)-2-метоксипиридин-4-амина (0,856 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 65°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из этанола и гептана получали 0,022 г (6%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 415 (M+H).

ПРИМЕР 166: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: К раствору 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридина (0,400 г, 3,386 ммоль) в смеси 1,2-дихлорэтана (10 мл) и нитрометана (10 мл), охлажденному при 0°C в атмосфере аргона, добавляли дихлор(метокси)метан (1,544 мл, 16,92 ммоль) и трихлорид алюминия (1,500 г, 11,25 ммоль) в течение 1 ч. После добавления реакцию гасили добавлением воды и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали раствором дихлорметана и этанола (9/1, 6x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,295 г (60%) 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-карбальдегида, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,01 (1H, s); 8,88 (1H, s); 8,50 (1H, s); 8,33 (1H, d); 8,00 (1H, d).

Стадия 2: *трет*-Бутил-3-формил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-карбальдегида (0,295 г, 2,019 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,529 г, 2,019 ммоль) и DMAP (0,025 г, 0,202 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) с получением 0,411 г (83%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,13 (1H, s); 9,32 (1H, s);

8,86 (1H, s); 8,51 (1H, d); 8,07 (1H, d), 1,69 (9H, s).

Стадия 3: 2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-пирроло[2,3-*c*]пиридин-1-карбоксилата (0,246 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей второй очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане и осаждением из диэтилового эфира получали 0,055 г (14%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 167: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: К раствору 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридина (0,400 г, 3,386 ммоль) в смеси 1,2-дихлорэтана (10 мл) и нитрометана (10 мл), охлажденному при 0°C, в атмосфере аргона добавляли дихлор(метокси)метан (1,544 мл, 16,92 ммоль) и трихлорид алюминия (1,500 г, 11,25 ммоль) в течение 1 ч. После добавления реакцию гасили добавлением воды и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали раствором дихлорметана и этанола (9/1, 6x100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,333 г (67%) 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-3-карбальдегида, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 147 (M+H). ESI/APCI(-): 145 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,00 (1H, s); 9,29 (1H, s); 8,42 (1H, s); 8,35 (1H, d); 7,53 (1H, d).

Стадия 2: *трет*-Бутил-3-формил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-3-карбальдегида (0,330 г, 2,258 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,591 г, 2,708 ммоль) и DMAP (0,027 г, 0,226 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) с получением 0,374 г (67%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,12 (1H, s); 9,33 (1H, s); 8,77 (1H, s); 8,57 (1H, d); 8,02 (1H, d); 1,63-1,74 (9H, m).

Стадия 3: 2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070

мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-пирроло[3,2-*c*]пиридин-1-карбоксилата (0,246 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей второй очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане и осаждением из диэтилового эфира получали 0,056 г (14%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 168: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии этил-2-амино-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено-[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксилата (1,000 г, 4,161 ммоль) в диоксане (5 мл) добавляли концентрированый раствор хлорводородной кислоты (3,200 мл, 38,40 ммоль). После охлаждения до -5°C добавляли раствор нитрита натрия (0,316 г, 4,580 ммоль) в воде (0,5 мл). Полученную черную реакционную смесь перемешивали при -5°C в течение 40 мин и затем порционно добавляли к смеси 50% раствора ортофосфорной кислоты (9 мл) и диэтилового эфира (9 мл), охлажденной при 0°C. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь осторожно выливали в смесь льда/1 н раствора гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (5% - 10%) в дихлорметане получали 0,431 г (46%) этил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксилата в виде коричневого масла. ESI/APCI(+): 226 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,12 (1H, s); 4,23 (2H, q); 3,53 (2H, s); 2,85 (2H, t); 2,61 (2H, t); 2,35 (3H, s); 1,28 (3H, s).

Стадия 2: Суспензию гидрида лития алюминия (0,110 г, 2,899 ммоль) в диэтиловом эфире (20 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры добавляли раствор этил-6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-карбоксилата (0,580 г, 2,574 ммоль) в диэтиловом эфире (6 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 5,5 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 н раствором гидроксида натрия. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали дважды этилацетатом. Органические фазы объединяли,

промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,415 г (6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-ил)метанола, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 184 (M+H).

К раствору (6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-ил)метанола (неочищенный; 2,264 ммоль) в дихлорметане (18 мл) добавляли 15% раствор реагента Десса-Мартина в дихлорметане (5,700 мл, 2,750 ммоль). Через 5 ч при комнатной температуре снова добавляли 15% раствор реагента Десса-Мартина в дихлорметане (1,000 мл, 0,480 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и добавляли 1 н раствор гидроксида натрия. Через 15 мин при комнатной температуре фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1 н раствором гидроксида натрия, водой и солевым раствором, сушили над Na_2SO_4, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (5% - 10%) в дихлорметане получали 0,235 г (50% за две стадии) 6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-карбальдегида в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 182 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,87 (1H, s); 8,41 (1H, s); 3,55 (2H, s); 2,86 (2H, m); 2,51 (2H, t); 2,36 (3H, s).

Стадия 3: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,117 г, 0,554 ммоль) и триэтиламина (0,039 мл, 0,281 ммоль) в этаноле (1 мл), 6-метил-4,5,6,7-тетрагидротиено[2,3-*c*]пиридин-3-карбальдегида (0,100 г, 0,552 ммоль) и смеси *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,117 г, 0,554 ммоль) в этаноле (1 мл,) нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в метаноле и препаративной ТСХ с применением 10% метанола в дихлорметане в качестве элюента и препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 4) получали 0,023 г (11%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 393 (M+H); 415 (M+Na). ESI/APCI(-): 391 (M-H).

ПРИМЕР 169: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-

метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (1,000 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,139 г (37%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 372 (M+H).

ПРИМЕР 170: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(индолин-1-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору индолина (0,050 мл, 0,444 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли карбонат калия (0,262 г, 1,896 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорид (0,150 мл, 0,952 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением с получением 2-хлор-1-(индолин-1-ил)-2-фенилэтанона, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 272 (M+H); 294 (M+Na).

Стадия 2: Смесь 2-хлор-1-(индолин-1-ил)-2-фенилэтанона (неочищенный; 0,444 ммоль), 3-метоксианилина (0,100 мл, 0,893 ммоль) и DIPEA (0,100 мл, 0,514 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) облучали в микроволновой печи при 120°C в течение 30 минут. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией с применением градиента этилацетата (10% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,043 г (27% за две стадии) желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 359 (M+H); 381 (M+Na). ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$): δ 8,26 (1H, m); 7,50 (1H, m); 7,17-7,36 (8H, m); 7,03 (1H, m); 6,21-6,27 (2H, m); 5,21 (1H, s); 4,26 (1H, m); 3,92 (1H, m); 3,73 (3H, s); 3,08-3,30 (2H, m).

ПРИМЕР 171: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(7-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,163 г, 0,604 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле, *трет*-бутил-7-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,277 г, 1,052 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (1,046 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 48 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением

градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане. Дополнительной очисткой осаждением из диизопропилового эфира и этилацетата получали 0,042 г (11%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИМЕР 172: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3,5-диметокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-метоксиникотинальдегида (0,139 г, 1,014 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,158 г, 1,031 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 273 (M+H).

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,160 г, 0,593 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,290 г, 1,102 ммоль) и раствора 3,5-диметокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (1,014 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 70%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,043 г (9%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 436 (M+H). ESI/APCI(-): 434 (M-H).

ПРИМЕР 173: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2-фторпиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Раствор *N*-бензилиден-2-фторпиридин-4-амина в этаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,115 мл, 1,138 ммоль) и 4-амино-2-фторпиридина (0,130 г, 1,160 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 201 (M+H).

Стадия 2: 2-((2-Фторпиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,158 г, 0,586 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,311 г, 1,268 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-2-фторпиридин-4-амина (1,138 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 96 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующей

очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,035 г (9%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ESI/APCI(-): 344 (M-H).

ПРИМЕР 174: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: К раствору 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли тетрагидрофуран-3-сульфонилхлорид (0,253 г, 1,483 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,299 г (100%) 2-хлор-2-фенил-1-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанона в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ESI/APCI(-): 402 (M-H).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-2-фенил-1-(1-((тетрагидрофуран-3-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанона (0,100 г, 0,248 ммоль) и *мета*-анизидина (0,277 мл, 2,474 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,058 г (48%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

ПРИМЕР 175: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли 1-метил-1*H*-имидазол-4-сульфонилхлорид (0,268 г, 1,484 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду, и

реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 0,301 г (98%) 2-хлор-1-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 414 (M+H); 436 (M+Na). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(1-((1-метил-1*H*-имидазол-4-ил)сульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,166 г, 0,402 ммоль) и *мета*-анизидина (0,449 мл, 4,011 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,058 г (29%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 501 (M+H). ESI/APCI(-): 499 (M-H).

ПРИМЕР 176: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(1-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,125 г, 0,381 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,584 г, 3,813 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 130°C в течение 15 мин. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 20%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,022 г (13%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 445 (M+H).

ПРИМЕР 177: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(этилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли этанесульфонилхлорид (0,141 мл, 1,480 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при

комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 0,247 г (92%) 2-хлор-1-(1-(этилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 362 (M+H). ESI/APCI(-): 360 (M-H).

Стадия 2: 1-(1-(Этилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(1-(этилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,130 г, 0,359 ммоль) и *мета*-анизидина (0,402 мл, 3,591 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 45 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (15% - 70%) в гептане получали 0,039 г (25%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,15 (1H, s); 8,23 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,43 (2H, m); 7,25-7,35 (2H, m); 7,14-7,24 (1H, m); 6,89-6,98 (1H, m); 6,39-6,53 (3H, m); 6,28-6,38 (1H, m); 6,12 (1H, d); 3,68-3,87 (2H, m); 3,63 (3H, s); 1,03 (3H, t).

ПРИМЕР 178: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 2-хлор-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,695 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли мезилхлорид (0,108 мл, 1,395 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 0,219 г (86%) 2-хлор-1-(5-фтор-1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 366 (M+H). ESI/APCI(-): 364 (M-H).

Стадия 2: 1-(5-Фтор-1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(5-фтор-1-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,130 г, 0,355 ммоль) и

мета-анизидина (0,398 мл, 3,555 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 45 мин. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (15% - 70%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 0,030 г (18%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 453 (M+H). ESI/APCI(-): 451 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,22 (1H, s); 7,85-7,96 (2H, m); 7,62 (2H, d); 7,32 (3H, m); 7,15-7,26 (1H, m); 6,93 (1H, t); 6,39-6,50 (3H, m); 6,27-6,35 (1H, m); 6,13 (1H, d); 3,69 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИМЕР 179: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,248 ммоль) в этаноле (0,4 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,158 г, 0,600 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (0,503 ммоль) в этаноле (0,735 мл), нагреваемых при 70°C в течение 113 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением метанола (5%) в дихлорметане в качестве элюента получали 0,032 г (16%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 406 (M+H); 428 (M+Na). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИМЕР 180: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6-фторпиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((6-фторпиридин-3-ил)метилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-фторникотинальдегида (0,131 г, 1,047 ммоль) и 3-метоксианилина (0,120 мл, 1,074 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 4 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 231 (M+H).

Стадия 2: 2-(6-Фторпиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,160 г, 0,593 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,281 г, 1,146 ммоль) и раствора *N*-((6-фторпиридин-3-ил)метилен)-3-

метоксианилина (1,047 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,123 г (31%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H).

ПРИМЕР 181: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((2-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 2-метоксиникотинальдегида (0,141 г, 1,028 ммоль) и 3-метоксианилина (0,122 г, 1,088 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(2-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,156 г, 0,578 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,294 г, 1,199 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((2-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (1,028 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующей очисткой твердофазным экстрагированием на C18-колонке для обращенно-фазовой хроматографии с применением градиента ацетонитрила (30% - 100%) в воде получали 0,105 г (26%) желаемого соединения в виде желтой пены. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИМЕР 182: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли 4-(2-бромэтил)морфолин (0,287 г, 1,479 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным

давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 5%) в дихлорметане получали 0,198 г (70%) 2-хлор-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде масла. ESI/APCI(+): 383 (M+H); 405 (M+Na). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(1-(2-морфолиноэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,130 г, 0,261 ммоль) и *мета*-анизидина (0,402 мл, 3,591 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 4) получали 0,019 г (15%) желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 470 (M+H). ESI/APCI(-): 468 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,95 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,57 (3H, m); 7,15-7,35 (5H, m); 6,92 (1H, t); 6,32 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,02 (1H, d); 4,40 (2H, m); 3,62 (3H, s); 3,52 (4H, m); 3,37 (2H, m); 2,74 (2H, m); 2,40 (3H, m).

ПРИМЕР 183: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-(пиперидин-4-илсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: К раствору 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г, 0,741 ммоль) в DMF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,053 г, 1,333 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Добавляли бензил-4-(хлорсульфонил)пиперидин-1-карбоксилат (0,471 г, 1,482 ммоль) и DMAP (0,005 г, 0,037 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли воду, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,320 г (78%) бензил-4-((3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 551 (M+H); 573 (M+Na). ESI/APCI(-): 549 (M-H).

Стадия 2: Бензил-4-((3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре E из

бензил-4-((3-(2-хлор-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (0,150 г, 0,272 ммоль) и *мета*-анизидина (0,304 мл, 2,724 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 0,068 г (39%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 638 (M+H); 660 (M+Na). ESI/APCI(-): 636 (M-H).

Стадия 3: Смесь бензил-4-((3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-1-ил)сульфонил)пиперидин-1-карбоксилата (0,135 г, 0,212 ммоль), аммонийформиата (0,047 г, 0,741 ммоль) и гидроксида палладия (0,003 г, 0,021 ммоль) в смеси метанола (1 мл) и THF (0,5 мл) облучали в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Смесь фильтровали через прокладку целлита, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 4) получали 0,009 г (8%) 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-(пиперидин-4-илсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)этанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 504 (M+H). ESI/APCI(-): 502 (M-H).

ПРИМЕР 184: ПОЛУЧЕНИЕ 4-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-2-метоксибензонитрила

Стадия 1: 4-(Бензилиденамино)-2-метоксибензонитрил получали количественно согласно общей процедуре I из бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и 4-амино-2-метоксибензонитрила (0,148 г, 0,999 ммоль).

Стадия 2: 4-((2-(1*H*-Индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-2-метоксибензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (2 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 1,000 ммоль) и раствора 4-(бензилиденамино)-2-метоксибензонитрила (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,100 г (26%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 382 (M+H). ESI/APCI(-): 380 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-

d_6) δ 12,25 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,65 (2H, d); 7,46 (2H, t); 7,12-7,38 (6H, m); 6,63 (1H, br s); 6,49 (1H, d); 6,24 (1H, d); 3,76 (3 H, s).

ПРИМЕР 185: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору (1*H*-индол-5-ил)метанола (0,253 г, 1,719 ммоль), триэтиламина (0,479 мл, 3,437 ммоль) и DMAP (0,021 г, 0,172 ммоль) в дихлорметане (4 мл) добавляли TBDMSCl (0,285 г, 1,891 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Слои разделяли, и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали 0,5 н раствором хлорводородной кислотой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,370 г (82%) 5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,95 (1H, br s); 7,39 (1H, s); 7,20-7,31 (2H, m); 6,96 (1H, d); 6,32 (1H, s); 4,67 (2H, s); 3,27 (6H, s); 0,83 (9H, s).

Стадия 2: 1-(5-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из α-хлорфенилацетилхлорида (0,208 мл, 1,415 ммоль), 5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола (0,370 г, 1,415 ммоль) и пиридина (0,114 мл, 1,415 ммоль) в толуоле (4 мл) при 55°C. Твердое вещество, полученное после осаждения, перекристаллизовывали из ацетонитрила с получением 0,183 г (31%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

Стадия 3: 1-(5-(Гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 1-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,242 ммоль) и 3-метоксианилина (0,541 мл, 4,832 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,002 г (2%) желаемого продукта. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 186: ПОЛУЧЕНИЕ *трет*-бутил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-c]пиридин-5(4*H*)-карбоксилата

трет-Бутил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-6,7-

дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5(4*H*)-карбоксилат получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,117 г, 0,433 ммоль) и триэтиламина (0,061 мл, 0,433 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1-метил-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5(4*H*)-карбоксилата (0,230 г, 0,867 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,867 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане получали 0,235 г (57%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 477 (M+H).

ПРИМЕР 187: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанон гидрохлорида

К раствору *трет*-бутил-3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-6,7-дигидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-5(4*H*)-карбоксилата (0,235 г, 0,493 ммоль) в диоксане (2 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли 4 н раствор хлорида водорода в диоксане (5,000 мл, 20,00 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток перетирали в порошок с диэтиловым эфиром, и полученное твердое вещество фильтровали и сушили под сниженным давлением над оксидом фосфора (V) с получением 0,104 г (48%) 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанон гидрохлорида в виде зеленого твердого вещества. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

ПРИМЕР 188: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору DMF (0,600 мл, 7,749 ммоль) в дихлорметане (2 мл), охлажденному до -15°C, по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,350 мл, 3,755 ммоль). Через 15 мин при -15°C добавляли раствор 7-метокси-1*H*-индола (0,498 г, 3,384 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь превращали в основание при помощи 1 М раствора гидроксида натрия и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (50%) в гептане в качестве элюента получали 0,346 г (58%) 7-метокси-1*H*-индол-3-карбальдегида в виде зеленого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,31 (1H, br s); 9,92 (1H, s); 8,17 (1H, s); 7,65

(1H, d); 7,14 (1H, t); 6,84 (1H, d); 3,94 (3H, s).

трет-Бутил-3-формил-7-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 7-метокси-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,346 г, 1,975 ммоль), ди-*трет*-бутил-дикарбоксилата (0,552 г, 2,529 ммоль) и DMAP (0,032 г, 0,262 ммоль) в ацетонитриле (6 мл) с получением 0,505 г (93%) желаемого продукта в виде оранжевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 276 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,03 (1H, s); 8,59 (1H, s); 7,74 (1H, d); 7,73 (1H, t); 7,05 (1H, d); 3,92 (3H, s); 1,61 (9H, s).

Стадия 3: 1-(7-Метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,161 г, 0,597 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле, *трет*-бутил-3-формил-7-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,297 г, 1,079 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (1,037 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,018 г (4%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 189: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

К перемешиваемому раствору 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанон гидрохлорида (0,086 г, 0,208 ммоль) в THF (2 мл) добавляли триэтиламин (0,087 мл, 0,625 ммоль), формальдегид (0,047 мл, 0,625 ммоль), триацетоксиборгидрид натрия (0,132 г, 0,625 ммоль) и каплю уксусной кислоты. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали под сниженным давлением. Остаток растворяли в дихлорметане и добавляли смесь метанола и 25% раствора гидроксида аммония (9/1). Осадок фильтровали и промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,030 г (35%) 1-(1,5-диметил-4,5,6,7-тетрагидро-1*H*-пиразоло[4,3-*c*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона.

ESI/APCI(+): 391 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,51 (2H, d); 7,27-7,36 (2H, m); 7,18-7,26 (1H, m); 6,92 (1H, t); 6,33-6,44 (1H, m); 6,18-6,32 (3H, m); 6,12 (1H, d); 3,84 (3H, s); 3,61 (3H, s); 3,37-3,51 (2H, m); 2,53-2,75 (4H, m); 2,32 (3H, s).

ПРИМЕР 190: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 7-метил-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,500 г, 3,141 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоксилата (0,910 г, 4,170 ммоль) и DMAP (0,057 г, 0,467 ммоль) в ацетонитриле (10 мл) с получением 0,790 г (97%) желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 260 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,05 (1H, s); 8,65 (1H, s); 8,03 (1H, d); 7,28 (2H, m); 2,54 (3H, s); 1,64 (9H, s).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,145 г, 0,537 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,280 г, 1,080 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,989 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,019 г (5%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 191: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбальдегида (0,481 г, 3,003 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,786 г, 3,601 ммоль) и DMAP (0,037 г, 0,300 ммоль) в ацетонитриле (7,5 мл) с получением 0,753 г (96%) желаемого соединения.

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,556 ммоль) и триэтиламина (0,075 мл, 0,541 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,260 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (55%) в гептане в качестве элюента получали

0,058 г (15%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИМЕР 192: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((6-метилпиридин-3-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-метилникотинальдегида (0,126 г, 1,023 ммоль) и 3-метоксианилина (0,125 г, 1,131 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 227 (M+H). ESI/APCI(-): 225 (M-H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,400 мл, 2,886 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,101 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метилпиридин-3-ил)метилен)анилина (1,023 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 48 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 70%) в гептане с последующим осаждением из метанола получали 0,021 г (6%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИМЕР 193: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридина (0,545 г, 4,004 ммоль) в смеси 1,2-дихлорэтана (10 мл) и нитрометана (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли в атмосфере аргона дихлор(метокси)метан (1,825 мл, 20,00 ммоль) и трихлорид алюминия (1,600 г, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением воды и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали смесью дихлорметана и этанола (9/1). Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,503 г (77%) 5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-карбальдегида в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(-): 163 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,88 (1H, br s); 9,94 (1H, s); 8,57 (1H, d); 8,37-8,42 (1H, m); 8,40 (1H, br s); 8,18 (1H, dd).

Стадия 2: *трет*-Бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-

b]пиридин-3-карбальдегида (0,497 г, 3,028 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,793 г, 3,633 ммоль) и DMAP (0,037 г, 0,303 ммоль) в ацетонитриле (7,5 мл) с получением 0,687 г (86%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8,89 (1H, s); 8,54 (1H, d); 8,25 (1H, dd); 1,66 (9 H, s).

Стадия 3: 1-(5-Фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,556 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,264 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,998 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,034 г (9%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M+H).

ПРИМЕР 194: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-((диметиламино)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Раствор 1*H*-индол-5-карбальдегида (1,000 г, 6,889 ммоль), 2 М раствор диметиламина в THF (5,170 мл, 10,34 ммоль), уксусную кислоту (2,370 мл, 41,40 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (3,650 г, 17,22 ммоль) в THF (20 мл) нагревали до 75°C в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (0% - 12%) в дихлорметане получали 0,657 г (55%) 1-(1*H*-индол-5-ил)-*N*,*N*-диметилметанамина. ESI/APCI(+): 175 (M+H).

Стадия 2: К DMF (2 мл), охлаждаемому до 0°C, по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,520 мл, 5,579 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Раствор 1-(1*H*-индол-5-ил)-*N*,*N*-диметилметанамина (0,486 г, 2,789 ммоль) в DMF (5 мл) по каплям добавляли к холодному реагенту Вильсмейера, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Суспензию выливали в смесь льда/воды и нейтрализовали 1 н раствором гидроксида натрия. Водный слой экстрагировали смесью дихлорметана и этанола (9/1) и этилацетатом. Органические фазы объединяли и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,365 г (65%) 5-((диметиламино)метил)-

1*H*-индол-3-карбальдегида. ESI/APCI(+): 203 (M+H).

Стадия 3: *трет*-Бутил-5-((диметиламино)метил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 5-((диметиламино)метил)-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,365 г, 1,805 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,473 г, 2,166 ммоль) и DMAP (0,022 г, 0,180 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) с получением 0,112 г (21%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 303 (M+H).

Стадия 5: 1-(5-((Диметиламино)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,050 г, 0,185 ммоль) и триэтиламина (0,026 мл, 0,188 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-((диметиламино)метил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,112 г, 0,370 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,369 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (0% - 10%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением метанола (10%) в дихлорметане в качестве элюента. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (10%) в дихлорметане в качестве элюента получали 0,001 г (1%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H).

ПРИМЕР 195: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(5-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 5-(метилсульфонил)индолина (0,450 г, 2,281 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли 2,3-дихлор-5,6-дицианобензохинон (0,777 г, 3,423 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,210 г (47%) 5-метилсульфонил-1*H*-индола в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 196 (M+H); 218 (M+Na). ESI/APCI(-): 194 (M-H).

Стадия 2: 5-(Метилсульфонил)-1*H*-индол-3-карбальдегид получали согласно общей процедуре R из раствора оксалилхлорида (0,107 мл, 1,231 ммоль) в

дихлорметане (8 мл), DMF (0,095 мл, 1,228 ммоль) и 5-(метилсульфонил)-1*H*-индола (0,200 г, 1,024 ммоль). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане получали 0,155 г (84%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 224 (M+H); 246 (M+Na). ESI/APCI(-): 222 (M-H).

Стадия 3: К раствору 5-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,155 г, 0,694 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,182 г, 0,831 ммоль), DMAP (0,017 г, 0,139 ммоль) и триэтиламин (0,116 мл, 0,833 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором хлорида аммония и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 100%) в гептане получали 0,198 г (88%) *трет*-бутил-3-формил-5-(метилсульфонил)-1*H*-индол-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 324 (M+H); 346 (M+Na).

Стадия 4: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(5-(метилсульфонил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общему способу K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,093 г, 0,345 ммоль) и триэтиламина (0,042 мл, 0,313 ммоль) в этаноле (2 мл), *трет*-бутил-3-формил-5-(метилсульфонил)-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,198 г, 0,612 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,610 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,070 г (26%) желаемого соединения в виде желтоватого твердого вещества. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,11 (1H, s); 8,73 (1H, s); 7,70-7,81 (2H, m); 7,67 (2H, d); 7,27-7,38 (2H, m); 7,23 (1H, m); 6,95 (1H, t); 6,35-6,49 (3H, m); 6,16 (2H, m); 3,65 (3H, s); 3,17 (3H, s).

ПРИМЕР 196: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(4-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору DMF (0,670 мл, 8,653 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл), охлажденному до -15°C, по каплям добавляли оксихлорид фосфора (0,400 мл, 4,291 ммоль). Через 15 мин при -15°C добавляли раствор 4-фтор-1*H*-индола (0,500 г, 3,700 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и реакционную смесь экстрагировали

дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (50%) в гептане в качестве элюента получали 0,144 г (24%) 4-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 164. ESI/APCI(-): 162 (M-H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-4-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 4-фтор-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,164 г, 1,005 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоксилата (0,301 г, 1,379 ммоль) и DMAP (0,032 г, 0,261 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) с получением 0,230 г (87%) желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,08 (1H, s); 8,59 (1H, s); 8,00 (1H, d); 7,46 (1H, dt); 7,22 (1H, t); 1,66 (9H, s).

Стадия 3: 1-(4-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,110 г, 0,408 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-4-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,230 г, 0,874 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,809 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 72 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,021 г (7%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИМЕР 197: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(4-метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-4-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 4-метокси-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,400 г, 2,283 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоксилата (0,600 г, 2,749 ммоль) и DMAP (0,030 г, 0,246 ммоль) в ацетонитриле (7 мл) с получением 0,537 г (85%) желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества. APCI/ESCI(+): 276 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,43 (1H, s); 8,19 (1H, s); 7,77 (1H, d); 7,40 (1H, t); 7,00 (1H, d); 3,98 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Стадия 2: 1-(4-Метокси-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,115 г, 0,426 ммоль) и триэтиламина (0,085 мл, 0,610 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-4-метокси-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,252 г, 0,915 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина

(0,800 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,031 г (10%) желаемого соединения в виде желтой пены. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 198: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-3,5-диметоксианилин получали количественно согласно общей процедуре I из бензальдегида (0,101 мл, 0,999 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,153 г, 0,999 ммоль).

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,504 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-6-метил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,260 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3,5-диметоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (60%) в гептане в качестве элюента с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,016 г (4%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИМЕР 199: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(1-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоэтил)бензонитрила

Стадия 1: Раствор 4-(((3,5-диметоксифенил)имино)метил)бензонитрила в этаноле получали путем нагревания раствора 4-формилбензонитрила (0,132 г, 1,007 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,166 г, 1,084 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 267 (M+H). ESI/APCI(-): 265 (M-H).

Стадия 2: 4-(1-((3,5-Диметоксифенил)амино)-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,270 г, 1,101 ммоль) и раствора 4-(((3,5-

диметоксифенил)имино)метил)бензонитрила (1,007 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 60%) в гептане с последующим осаждением из метанола и воды получали 0,102 г (25%) желаемого соединения в виде желтого порошка. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H).

ПРИМЕР 200: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-пирроло[2,3-*b*]пиридин-1-карбоксилата (0,264 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3,5-диметоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (55%) в гептане в качестве элюента с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,003 г (1%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИМЕР 201: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 4-фторбензальдегида (0,124 г, 0,999 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,153 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) нагревали при 60°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением с получением в количественном отношении *N*-(4-фторбензилиден)-3,5-диметоксианилина, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (2 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-(4-фторбензилиден)-3,5-диметоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с

применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,008 г (2%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИМЕР 202: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно описанным в настоящем документе 2 различным процедурам как способ A и способ B.

Способ A:

Стадия 1: Раствор 3,5-диметокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора никотинальдегида (0,107 г, 0,999 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,153 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1,5 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,069 мл, 0,498 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3,5-диметокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилина (0,999 ммоль) в смеси этанола (1,5 мл) и дихлорметана (1,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,010 г (3%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,21 (1H, br s); 8,94 (1H, d); 8,88 (1H, s); 8,40 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,96 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,12-7,27 (2H, m); 6,48 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,74 (1H, s); 3,62 (6H, s).

Способ B:

Стадия 1: Смесь (пиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,850 г, 10,67 ммоль) в уксусном ангидриде (1 мл) нагревали в герметизированной пробирке при 85°C в течение 1 ч и добавляли индол (1,250 г, 10,67 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 20 мин и при 105°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь превращали в основание (pH 8)

насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,674 г (27%) 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона (0,570 г, 2,412 ммоль) в THF (17 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,997 г, 2,652 ммоль) в THF (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10 %) в дихлорметане получали 0,275 г (36%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Стадия 3: Смесь 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона (0,050 г, 0,159 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,121 г, 0,793 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) облучали в микроволновой печи при 100°C в течение 5 мин. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 7%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) с последующим осаждением из этилацетата получали 0,019 г (31%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИМЕР 203: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(6-Морфолин-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 6-нитроиндола (0,800 г, 4,934 ммоль) в пиридине (8 мл), охлажденному до 0°C, добавляли уксусный ангидрид (2,000 мл, 21,16 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и солевым раствором. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток растворяли в смеси метанола (40 мл) и THF (40 мл). Добавляли 10% палладий на угле (0,080 г, 0,752 ммоль) и формиат аммония (2,000 г, 31,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до

комнатной температуры реакционную смесь фильтровали через прокладку целлита, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и солевым раствором. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане получали 0,266 г (31%) 1-(6-амино-1*H*-индол-1-ил)этанона в виде коричневого твердого вещества.

Стадия 2: Смесь 1-(6-амино-1*H*-индол-1-ил)этанона (0,260 г, 1,493 ммоль), 1-бром-2-(2-бромэтокси)этана (0,415 г, 1,789 ммоль) и DIPEA (0,766 мл, 4,475 ммоль) в DMF (8 мл) перемешивали при 90°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,242 г (80%) 4-(1*H*-индол-6-ил)морфолина в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 203 (M+H). ESI/APCI(-): 201 (M-H).

Стадия 3: 6-Морфолин-1*H*-индол-3-карбальдегид получали согласно общей процедуре R из раствора оксалилхлорида (0,125 мл, 1,438 ммоль) в дихлорметане (8 мл), DMF (0,111 мл, 1,435 ммоль) и 4-(1*H*-индол-6-ил)морфолина (0,242 г, 1,197 ммоль). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане получали 0,228 г (83%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 231 (M+H). ESI/APCI(-): 229 (M-H).

Стадия 4: К раствору 6-морфолин-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,228 г, 0,990 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,259 г, 1,188 ммоль), DMAP (0,024 г, 0,198 ммоль) и триэтиламин (0,165 мл, 1,190 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин реакционную смесь промывали насыщенным бикарбонатным раствором. Органическую фазу промывали насыщенным раствором хлорида аммония, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,308 г (94%) *трет*-бутил-3-формил-6-морфолин-1*H*-индол-1-карбоксилата в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 331 (M+H).

Стадия 5: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(6-Морфолин-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,082 г, 0,304 ммоль) и триэтиламина (0,042 мл, 0,303 ммоль) в этаноле (2 мл), *трет*-бутил-3-формил-6-морфолин-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,200 г, 0,605 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,605 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-

хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,059 г (22%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,84 (1H, br s); 8,71 (1H, br s); 7,97 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,22 (2H, m); 7,19 (1H, d); 6,90 (2H, m); 6,86 (1H, br s); 6,35 (2H, m); 6,31 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,04 (1H, d); 3,75 (4H, br s); 3,62 (3H, s); 3,07 (4H, br s).

ПРИМЕР 204: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: К раствору имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоновой кислоты (0,390 г, 2,391 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли DIPEA (1,500 мл, 8,589 ммоль), 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид гидрохлорид (0,505 г, 2,634 ммоль) и гидроксибензотриазол (0,406 г, 2,651 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и добавляли *N,O*-диметилгидроксиламин гидрохлорид (0,266 г, 2,727 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Водную фазу экстрагировали дихлорметаном. Органические фазы объединяли, промывали насыщенным раствором хлорида аммония, насыщенным раствором бикарбоната натрия и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,360 г (73%) *N*-метокси-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамида в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Стадия 2: К раствору *N*-метокси-*N*-метилимидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбоксамида (0,360 г, 1,746 ммоль) в THF (10 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид лития алюминия (0,075 г, 1,976 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли раствор буфера лимонной кислоты (pH 5), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь фильтровали через целит, и твердое вещество промывали этилацетатом. Фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали этилацетатом. Органические фазы объединяли, промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,190 г (74%) имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбальдегида в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 148 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,09 (1H, s); 9,02 (1H, s); 8,69 (1H, s); 8,28 (1H, d); 7,39 (1H, d).

Стадия 3: Раствор *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-илметилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-карбальдегида (0,124 г, 0,843 ммоль) и 3-метоксианилина (0,101 мл, 0,901 ммоль) в этаноле (2 мл) при 60°C в течение 20 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Стадия 4: 2-(Имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,120 г, 0,445 ммоль) и триэтиламина (0,080 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,250 г, 1,019 ммоль) и раствора *N*-(имидазо[1,2-*b*]пиридазин-2-илметилен)-3-метоксианилина (0,843 ммоль) в этаноле (2,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 72 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующей кристаллизацией из этилацетата получали 0,055 г (16%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

ПРИМЕР 205: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6-(диметиламино)пиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: 5-(((3-Метоксифенил)имино)метил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-амин получали количественно согласно общей процедуре I из 6-(диметиламино)никотинальдегида (0,150 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль).

Стадия 2: 2-(6-(Диметиламино)пиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-(((3-метоксифенил)имино)метил)-*N*,*N*-диметилпиридин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующим осаждением из этилацетата получали 0,026 г (6%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

ПРИМЕР 206: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((2-метоксипиримидин-5-ил)метилен)анилин получали

количественно согласно общей процедуре I из 2-метоксипиримидин-5-карбальдегида (0,138 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(2-метоксипиримидин-5-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((2-метоксипиримидин-5-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующим осаждением из этилацетата получали 0,093 г (24%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИМЕР 207: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор 5-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)пиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-метоксиникотинальдегида (0,137 г, 0,999 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) в этаноле (0,25 мл) при 45°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 244 (M+H); 487 (2M+H).

Стадия 2: 1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,263 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,095 г (23%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

ПРИМЕР 208: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-

гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,263 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,053 г (13%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M+H).

ПРИМЕР 209: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору *N,N*-диметилэтаноламина (2,000 г, 22,44 ммоль) в диэтиловом эфире (100 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли метансульфонилхлорид (1,910 мл, 24,68 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч. Полученное белое твердое вещество фильтровали, промывали диэтиловым эфиром и сушили под вакуумом с получением 4,460 г (97%) 2-(диметиламино)этилметансульфонат гидрохлорида.

Стадия 2: К раствору 3,5-диметоксианилина (2,500 г, 16,32 ммоль) в NMP (12 мл) добавляли метантиолят натрия (2,290 г, 32,64 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 140°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь выливали в насыщенный раствор одноосновного фосфата натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 1,400 г (62%) 3-амино-5-метоксифенола в виде оранжевого масла. ESI/APCI(+): 140 (M+H).

Стадия 3: К раствору 3-амино-5-метоксифенола (0,500 г, 3,593 ммоль) в DMF (25 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порционно гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,316 г, 7,925 ммоль), а затем 2-(диметиламино)этилметансульфонат гидрохлорид (0,731 г, 3,593 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (2% - 20%) в дихлорметане получали 0,264 г (35%) 3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метоксианилина в виде коричневого масла.

ESI/APCI(+): 211 (M+H).

Стадия 4: Смесь 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,150 г, 0,556 ммоль) и 3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метоксианилина (0,117 г, 0,556 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) облучали в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (2% - 20%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением метанола (10%) в дихлорметане в качестве элюента получали 0,005 г (18%) 2-((3-(2-(диметиламино)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, br s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,27 (2H, m); 7,19 (3H, m); 6,33 (1H, d); 5,97-6,17 (3H, m); 5,71 (1H, br s); 3,89 (2H, m); 3,61 (3H, s); 2,55 (2H, m); 2,18 (6H, s).

ПРИМЕР 210: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(2-(*трет*-бутокси)этил)-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 2-(*трет*-бутокси)этанола (2,220 мл, 16,92 ммоль) в дихлорметане (50 мл), охлажденному до 0°C, добавляли триэтиламин (2,820 мл, 20,31 ммоль), тозилхлорид (3,870 г, 20,31 ммоль) и DMAP (0,413 г, 3,381 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали всю ночь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором хлорида аммония. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 3,930 г (85%) 2-(*трет*-бутокси)этил-4-метилбензолсульфоната в виде бесцветного масла. ESI/APCI(+): 295 (M+Na).

Стадия 2: К раствору 2-хлор-1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,139 г, 0,483 ммоль) в THF (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,035 г, 0,870 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Добавляли 2-(*трет*-бутокси)этил-4-метилбензолсульфонат (0,263 г, 0,966 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором хлорида аммония. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,085 г (45%) 1-(1-(2-(*трет*-бутокси)этил)-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона в

виде оранжевого масла. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

Стадия 3: 1-(1-(2-(*трет*-Бутокси)этил)-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 1-(1-(2-(*трет*-бутокси)этил)-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона (0,085 г, 0,219 ммоль) и *мета*-анизидина (0,245 мл, 2,188 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,066 г (64%) 1-(1-(2-(*трет*-бутокси)этил)-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде оранжевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 475 (M+H); 497 (M+Na). ESI/APCI(-): 473 (M-H).

ПРИМЕР 211: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1-(2-(*трет*-Бутокси)этил)-6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон (0,066 г, 0,139 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (3,000 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Раствор нейтрализовали карбонатом калия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,007 г (11%) 1-(6-фтор-1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,95 (1H, br s); 8,14 (1H, m); 7,63 (2H, d); 7,51 (1H, d); 7,23-7,35 (2H, m); 7,19 (1H, m); 7,07 (1H, t); 6,91 (1H, t); 6,31-6,46 (3H, m); 6,11 (1H, d); 6,04 (1H, d); 4,99 (1H, br s); 4,30 (2H, m); 3,78 (2H, m); 3,62 (3H, s).

ПРИМЕР 212: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((5-этоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 1,690 г, 42,21 ммоль) в DMF (15 мл), охлажденной до 0°C, по каплям добавляли этанол (2,460 мл, 42,21 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и добавляли 3,5-дибромпиридин (5,000 г, 21,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 60 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую

фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (30% - 100%) в гептане получали 1,920 г (45%) 3-бром-5-этоксипиридина в виде масла. ESI/APCI(+): 202, 204 (M+H).

Стадия 2: Смесь 3-бром-5-этоксипиридина (1,000 г, 4,949 ммоль), пентагидрида сульфата меди (II) (0,238 г, 0,990 ммоль) и 25% раствора гидроксида аммония (7,620 мл, 49,49 ммоль) помещали в герметизированный сосуд и нагревали при 140°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н раствор гидроксида натрия, и смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в дихлорметане получали 0,357 г (52%) 5-этоксипиридин-3-амина в виде оранжевого масла. ESI/APCI(+): 139 (M+H). ESI/APCI(-): 137 (M-H).

Стадия 3: *N*-Бензилиден-5-этоксипиридин-3-амин получали количественно согласно общей процедуре I из бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и 5-этоксипиридин-3-амина (0,138 г, 0,999 ммоль).

Стадия 4: 2-((5-Этоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-этоксипиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в дихлорметане с последующим осаждением из этилацетата получали 0,090 г (24%) желаемого соединения в виде зеленого твердого вещества. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИМЕР 213: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-изопропоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии гидрида натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 1,690 г, 42,21 ммоль) в DMF (15 мл), охлажденной до 0°C, по каплям добавляли изопропанол (3,230 мл, 42,21 ммоль). Через 30 мин при 0°C добавляли 3,5-дибромпиридин (5,000 г, 21,11 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (15% - 70%) в гептане получали

1,210 г (26%) 3-бром-5-изопропоксипиридина в виде масла. ESI/APCI(+): 216, 218 (M+H).

Стадия 2: Смесь 3-бром-5-изопропоксипиридина (1,000 г, 4,628 ммоль), пентагидрида сульфата меди (II) (0,223 г, 0,926 ммоль) и 25% раствора гидроксида аммония (7,130 мл, 46,28 ммоль) помещали в герметизированный сосуд и нагревали при 140°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н раствор гидроксида натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в дихлорметане получали 0,243 г (34%) 5-изопропоксипиридин-3-амина в виде оранжевого масла. ESI/APCI(+): 153 (M+H).

Стадия 3: *N*-Бензилиден-5-изопропоксипиридин-3-амин получали количественно согласно общей процедуре I из бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и 5-изопропоксипиридин-3-амина (0,152 г, 0,999 ммоль).

Стадия 4: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((5-изопропоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-изопропоксипиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в дихлорметане с последующим осаждением из этилацетата и гептана получали 0,045 г (12%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 386 (M+H). ESI/APCI(-): 384 (M-H).

ПРИМЕР 214: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((5-этилпиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Раствор *N*-бензилиден-5-этилпиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,102 мл, 1,008 ммоль) и 3-амино-5-этилпиридина (0,117 г, 0,958 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 16 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 211 (M+H).

Стадия 2: 2-((5-Этилпиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,126 г, 0,467 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,646

ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,250 г, 1,019 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-этилпиридин-3-амина (0,958 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой твердофазным экстрагированием на C18-колонке для обращенно-фазовой хроматографии с применением градиента ацетонитрила (0% - 100%) в воде получали 0,051 г (15%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 356 (M+H). ESI/APCI(-): 354 (M-H).

ПРИМЕР 215: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 5-метоксипиразин-2-карбальдегида (0,138 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,142 г (36%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИМЕР 216: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6-этоксипиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((6-этоксипиридин-3-ил)метилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-этоксиникотинальдегида (0,153 г, 1,012 ммоль) и 3-метоксианилина (0,114 мл, 1,012 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 16 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Стадия 2: 2-(6-Этоксипиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,143 г, 0,530 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,273 г, 1,113 ммоль) и раствора *N*-((6-этоксипиридин-3-ил)метилен)-3-

метоксианилина (1,012 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 72 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 45%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,058 г (14%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИМЕР 217: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(4-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-3-формил-4-метил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 4-метил-1*H*-индол-3-карбальдегида (0,250 г, 1,571 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоксилата (0,445 г, 2,039 ммоль) и DMAP (0,030 г, 0,246 ммоль) в ацетонитриле (4 мл) с получением 0,392 г (96%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8,59 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,33 (1H, t); 7,17 (1H, s); 2,76 (3H, s); 1,66 (9H, s).

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(4-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,137 г, 0,508 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-4-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,277 г, 1,068 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,989 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 48 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,046 г (13%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 218: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *N*-Бензилиден-6-метоксипиразин-2-амин получали количественно согласно общей процедуре I из бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и 6-метоксипиразин-2-амина (0,125 г, 0,999 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-6-метоксипиразин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с

применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,048 г (13%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,02 (1H, br s); 8,72 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,78 (1H, d); 7,76 (1H, s); 7,67 (2H, d); 7,45 (1H, d); 7,31-7,38 (2H, m); 7,30 (1H, s); 7,13-7,28 (3H, m); 6,39 (1H, d); 3,60 (3H, s).

ПРИМЕР 219: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона и 2-((3-этокси-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 3-амино-5-метоксифенола (0,447 г, 3,214 ммоль) в DMF (20 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порционно гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,282 г, 7,050 ммоль). После добавления раствора 2-(*трет*-бутокси)этил-4-метилбензолсульфоната (0,875 г, 3,213 ммоль) в DMF (3 мл) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,241 г 3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксианилина (загрязненному 3-этокси-5-метоксианилином) в виде коричневого масла. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

Стадия 2: 2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,120 г, 0,445 ммоль), 3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксианилина (0,106 г, 0,445 ммоль) и триэтиламина (0,124 мл, 0,890 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 30 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением дихлорметана в качестве элюента получали 0,054 г (26%) 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 473 (M+H); 495 (M+Na). ESI/APCI(-): 471 (M-H).

2-((3-Этокси-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон также выделяли после очистки на описанной выше испарительной колонке на силикагеле. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,008 г чистого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,11-7,24 (3H, m); 6,32 (1H, d); 5,97-6,13 (3H,

m); 5.69 (1H, s); 3,87 (2H, q); 3,60 (3H, s); 1,24 (4H, t).

ПРИМЕР 220: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (0,054 г, 0,114 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (3,000 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь выливали в смесь лед/вода, нейтрализовали карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,009 г (19%) 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,13 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,25-7,33 (2H, m); 7,14-7,25 (3H, m); 6,32 (1H, d); 6,07 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,72 (1H, s); 4,77 (1H, t); 3,78-3,90 (2H, m); 3,63-3,69 (2H, m); 3,62 (3H, s).

ПРИМЕР 221: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((5,6-диметоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору метоксида натрия (0,215 г, 3,980 ммоль) в метаноле (13 мл) добавляли 2-хлор-3-метокси-5-нитропиридин (0,500 г, 2,652 ммоль). Через 5,5 ч при комнатной температуре добавляли метоксид натрия (0,215 г, 3,980 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Снова добавляли метоксид натрия (0,215 г, 3,980 ммоль). Через 4,5 ч при комнатной температуре реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали 0,467 г (96%) 2,3-диметокси-5-нитропиридина в виде желтого порошка. ESI/APCI(+): 185 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,69 (1H, s); 7,94 (1H, s); 4,02 (3H, s); 3,93 (3H, s).

Стадия 2: К суспензии 2,3-диметокси-5-нитропиридина (0,463 г, 2,514 ммоль) в воде (9 мл) добавляли уксусную кислоту (0,500 мл, 8,734 ммоль). После порционного добавления дитионита натрия (1,670 г, 9,562 ммоль) суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь выливали в смесь лед/1 н

раствор гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,111 г (29%) 5,6-диметоксипиридин-3-амина в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 155 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,03 (1H, s); 6,65 (1H, s); 4,72 (2H, br s); 3,70 (6H, m).

Стадия 3: Раствор *N*-бензилиден-5,6-диметоксипиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,067 мл, 0,661 ммоль) и 5,6-диметоксипиридин-3-амина (0,101 г, 0,655 ммоль) в этаноле (1,3 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 243 (M+H).

Стадия 4: 2-((5,6-Диметоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,090 г, 0,334 ммоль) и триэтиламина (0,045 мл, 0,325 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,193 г, 0,787 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5,6-диметоксипиридин-3-амина (0,655 ммоль) в этаноле (1,3 мл), нагреваемых при 70°C в течение 65 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,006 г (2%) желаемого продукта в виде розового порошка. ESI/APCI(+): 388 (M+H); 410 (M+Na). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,16 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,30 (1H, d); 7,17-7,26 (6H, m); 7,05 (1H, s); 6,11 (2H, m); 3,67 (6H, d).

ПРИМЕР 222: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((6-(диметиламино)-5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К 2 М раствору диметиламина в THF (6,250 мл, 12,50 ммоль) добавляли 2-хлор-3-метокси-5-нитропиридин (0,471 г, 2,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч и концентрировали под сниженным давлением. Неочищенный ярко-желтый остаток растворяли в метаноле (20 мл). Добавляли палладий на угле (0,030 г, 0,282 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали над диатомитовой землей и фильтрационный осадок промывали этанолом. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением.

Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,337 г (81%) 3-метокси-N^2,N^2-диметилпиридин-2,5-диамина. ESI/APCI(+): 168 (M+H).

Стадия 2: Смесь бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и 3-метокси-N^2,N^2-диметилпиридин-2,5-диамина (0,167 г, 0,999 ммоль) в метаноле (0,25 мл) перемешивали при 45°C в течение 24 ч. Растворитель выпаривали, и остаток сушили под сниженным давлением с получением N^5-бензилиден-3-метокси-N^2,N^2-диметилпиридин-2,5-диамина в количественном отношении, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 256 (M+H).

Стадия 3: 2-((6-(Диметиламино)-5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора N^5-бензилиден-3-метокси-N^2,N^2-диметилпиридин-2,5-диамина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей кристаллизацией из ацетонитрила получали 0,046 г (12%) желаемого соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M+H).

ПРИМЕР 223: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((6-этокси-5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К 21% раствору этоксида натрия в этаноле (2,000 мл, 5,357 ммоль) добавляли 2-хлор-3-метокси-5-нитропиридин (0,500 г, 2,652 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,476 г 2-этокси-3-метокси-5-нитропиридина в виде коричневой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 199 (M+H).

Стадия 2: К суспензии 2-этокси-3-метокси-5-нитропиридина (0,250 г, 1,261 ммоль) в этаноле (8,5 мл), охлажденной до 0°C, добавляли 2 н раствор хлорводородной кислоты (6,600 мл, 13,20 ммоль). После добавления цинка (1,800 г, 27,53 ммоль) реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч.

Реакционную смесь выливали в смесь льда/1 н раствора гидроксида натрия и фильтровали через целит. Фильтрат экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,168 г (72% за две стадии) 6-этокси-5-метоксипиридин-3-амина в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 169 (M+H); 191 (M+Na). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,02 (1H, s); 6,65 (1H, s); 4,68 (2H, br s); 4,15 (2H, q); 3,69 (3H, s); 1,25 (3H, t).

Стадия 3: Раствор *N*-бензилиден-6-этокси-5-метоксипиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,100 мл, 0,942 ммоль) и 6-этокси-5-метоксипиридин-3-амина (0,164 г, 0,975 ммоль) в этаноле (2 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 257 (M+H).

Стадия 4: 2-((6-Этокси-5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,134 г, 0,497 ммоль) и триэтиламина (0,067 мл, 0,483 ммоль) в этаноле (0,7 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,287 г, 1,170 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-6-этокси-5-метоксипиридин-3-амина (0,942 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 70°C в течение 65 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,018 г (5%) желаемого продукта в виде розового порошка. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,16 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,46 (1H, d); 7,20-7,29 (6H, m); 7,04 (1H, s); 6,10 (2H, s); 4,09 (2H, q); 3,69 (3H, s); 1,22 (3H, t).

ПРИМЕР 224: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((5-Метоксипиридин-3-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метоксипиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением

из этанола и диэтилового эфира получали 0,092 г (24%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H).

ПРИМЕР 225: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(1-((3-метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)бензонитрила

4-(1-((3-Метоксифенил)амино)-2-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-оксоэтил)бензонитрил получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора 4-(((3-метоксифенил)имино)метил)бензонитрила (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из этанола получали 0,176 г (43%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИМЕР 226: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метокси-6-(метиламино)пиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1:

К 2 М раствору метиламина в THF (6,250 мл, 12,500 ммоль) добавляли 2-хлор-3-метокси-5-нитропиридин (0,471 г, 2,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 16 ч и концентрировали под сниженным давлением. Неочищенный ярко-желтый остаток растворяли в метаноле (20 мл) и добавляли палладий на угле (0,030 г, 0,282 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через диатомитовую землю, и фильтрационный осадок промывали этанолом. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,172 г (45%) 3-метокси-N^2-метилпиридин-2,5-диамина. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Стадия 2: Смесь бензальдегида (0,114 мл, 1,123 ммоль) и 3-метокси-N^2-метилпиридин-2,5-диамина (0,172 г, 1,123 ммоль) в метаноле (0,25 мл) перемешивали при 45°C в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением с получением в количественном отношении N^5-бензилиден-3-метокси-N^2-метилпиридин-2,5-диамина, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 242 (M+H).

Стадия 3: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((5-метокси-6-(метиламино)пиридин-3-

ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,151 г, 0,562 ммоль) и триэтиламина (0,079 мл, 0,562 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,275 г, 1,121 ммоль) и раствора N^5-бензилиден-3-метокси-N^2-метилпиридин-2,5-диамина (1,123 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей кристаллизацией из ацетонитрила получали 0,008 г (2%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 227: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 3-амино-5-метоксибензойной кислоты (2,500 г, 14,96 ммоль) в этаноле (30 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли тионилхлорид (1,500 мл, 20,68 ммоль) в течение 15 мин. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением неочищенного этил-5-амино-2-хлорбензоата в виде коричневого масла. К суспензии гидрида лития алюминия (2,200 г, 57,99 ммоль) в THF (15 мл), охлажденной до 0°C, медленно добавляли раствор этил-5-амино-2-хлорбензоата (14,50 ммоль) в THF (30 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин и при комнатной температуре в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C реакцию гасили медленным добавлением 1 н раствора сегнетовой соли. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане получали 1,670 г (75%) (3-амино-5-метоксифенил)метанола в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 154 (M+H).

Стадия 2: Раствор 3-(бензилиденамино)-5-метоксифенил)метанола в этаноле получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,153 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C всю ночь. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 342 (M+H).

Стадия 3: 2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора (3-(бензилиденамино)-5-метоксифенил)метанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,060 г (15%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,10 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,64 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,29 (2H, t); 7,12-7,25 (3H, m); 6,41 (1H, s); 6,22-6,32 (2H, m); 6,12 (1H, s); 6,09 (1H, d); 4,97 (1H, br s); 4,30 (2H, d); 3,63 (3H, s).

ПРИМЕР 228: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-((диметиламино)метил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,500 г, 3,264 ммоль) в дихлорметане (30 мл) добавляли триэтиламин (0,635 мл, 4,581 ммоль), а затем мезилхлорид (0,278 мл, 3,592 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли 2 М раствор диметиламина в THF (2,000 мл, 4,000 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (2% - 15%) в дихлорметане получали 0,192 г (32%) 3-((диметиламино)метил)-5-метоксианилина в виде масла. ESI/APCI(+): 180 (M+H).

Стадия 2: Смесь 2-хлор-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,170 г, 0,630 ммоль) и 3-((диметиламино)метил)-5-метоксианилина (0,102 г, 0,567 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) облучали в микроволновой печи при 150°C в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола/25% гидроксида аммония (9/1) (2% - 20%) в дихлорметане получали 0,032 г (13%) 2-((3-((диметиламино)метил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 414 (M+H). ESI/APCI(-): 412 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (1H, br s); 8,89 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,64 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,24-7,24 (5H, m); 6,39 (1H, s); 6,24-6,34 (2H, m); 6,03-6,13 (2H, m); 3,61 (3H, s); 3,21 (2H,

s); 2,09 (6H, s).

ПРИМЕР 229: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона

2-((3-Метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Осадок фильтровали, промывали этанолом и сушили под сниженным давлением с получением 0,249 г (61%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

ПРИМЕР 230: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3,5-диметоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане с последующей очисткой твердофазным экстрагированием на C18-колонке для обращенно-фазовой хроматографии с применением градиента ацетонитрила (30% - 100%) в воде. Дополнительной очисткой кристаллизацией из ацетонитрила получали 0,008 г (2%) желаемого соединения в виде прозрачных кристаллов. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИМЕР 231: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-метокси-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 6-метокси-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,088 г, 0,500 ммоль) и карбоната цезия (0,652 г, 2,000 ммоль) в DMSO (2,5 мл) добавляли йодметан (0,062 мл, 1,000 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли водой до образования осадка. Твердое вещество фильтровали, промывали водой и сушили под сниженным давлением над оксидом фосфора (V) с получением 0,063 г (66%) 6-метокси-1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида в виде серого твердого вещества. ESI/APCI(+): 191 (M+H).

^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,07 (1H, s); 7,97 (1H, d); 7,29 (1H, s); 7,01 (1H, d); 4,17 (3H, s); 3,89 (3H, s).

Стадия 2: 1-(6-Метокси-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,042 г, 0,158 ммоль) и триэтиламина (0,022 мл, 0,158 ммоль) в этаноле (0,35 мл), 6-метокси-1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,060 г, 0,315 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,315 ммоль) в этаноле (0,35 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,042 г (32%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИМЕР 232: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(1,5-диметил-1*H*-пиразол-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((1,5-диметил-1*H*-пиразол-3-ил)метилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 1,5-диметил-1*H*-пиразол-3-карбальдегида (0,127 г, 1,023 ммоль) и 3-метоксианилина (0,119 мл, 1,056 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 230 (M+H); 252 (M+Na); 481 (2M+Na).

Стадия 2: 2-(1,5-Диметил-1*H*-пиразол-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,141 г, 0,523 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,263 г, 1,072 ммоль) и раствора *N*-((1,5-диметил-1*H*-пиразол-3-ил)метилен)-3-метоксианилина (1,023 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой осаждением из этилацетата с последующим осаждением из смеси ацетонитрила, воды и DMF получали 0,085 г (22%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИМЕР 233: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((6-изопропоксипиридин-3-ил)метилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-изопропоксиникотинальдегида (0,156

г, 0,944 ммоль) и 3-метоксианилина (0,109 мл, 0,966 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-(6-изопропоксипиридин-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общему протоколу K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,136 г, 0,504 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,267 г, 1,089 ммоль) и раствора *N*-((6-изопропоксипиридин-3-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,944 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 120 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 60%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,084 г (21%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H).

ПРИМЕР 234: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((5-(дифторметокси)пиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Смесь 6-бромпиридинола (2,000 г, 11,49 ммоль), хлордифторацетата натрия (2,630 г, 17,24 ммоль) и карбоната калия (3,180 г, 22,99 ммоль) в ацетонитриле (50 мл) помещали в герметизированную пробирку и нагревали при 110°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением дихлорметана в качестве элюента получали 0,393 г (15%) 3-бром-5-(дифторметокси)пиридина в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 224,226 (M+H).

Стадия 2: Смесь 3-бром-5-(дифторметокси)пиридина (0,500 г, 2,232 ммоль), пентагидрида сульфата меди (II) (0,107 г, 0,446 ммоль) и 25% раствора гидроксида аммония (3,440 мл, 22,32 ммоль) помещали в герметизированную пробирку и нагревали при 150°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н раствор гидроксида натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане получали 0,291 г (81%) 5-(дифторметокси)пиридин-3-амина в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 161 (M+H). ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Стадия 3: Раствор *N*-бензилиден-5-(дифторметокси)пиридин-3-амина в этаноле

получали путем нагревания раствора бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и 5-(дифторметокси)пиридин-3-амина (0,160 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 4: 2-((5-(Дифторметокси)пиридин-3-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-(дифторметокси)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 7%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,018 г (6%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,20 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,17 (1H, d); 8,11 (1H, d); 7,65 (3H, d); 7,48 (1H, d); 7,41 (1H, t); 7,26-7,37 (2H, m); 7,17-7,26 (3H, m); 7,08 (1H, d); 7,02 (1H, s); 6,21 (1H, d).

ПРИМЕР 235: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Смесь 5-фтор-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,050 г, 0,305 ммоль), карбоната цезия (0,397 г, 1,218 ммоль) и метилйодида (0,038 мл, 0,609 ммоль) в DMSO (2,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду. Полученный осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 0,027 г (50%) 5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Стадия 2: 1-(5-Фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,020 г, 0,076 ммоль) и триэтиламина (0,011 мл, 0,076 ммоль) в этаноле (0,5 мл), 5-фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,027 г, 0,152 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,152 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 60 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане с последующим осаждением из ацетонитрила получали 0,010 г (17%) желаемого соединения в виде

желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,92 (1H, dd); 7,80 (1H, d); 7,61 (2H, d); 7,42-7,52 (1H, m); 7,29-7,39 (2H, m); 7,18-7,29 (1H, m); 6,95 (1H, t); 6,52-6,60 (1H, m); 6,39-6,48 (1H, m); 6,34 (2H, br s); 6,15 (1H, d); 4,29 (3H, s); 3,56 (3H, s).

ПРИМЕР 236: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: 5-(((3-Метоксифенил)имино)метил)-*N*-метилпиридин-2-амин получали количественно согласно общей процедуре I из 6-(метиламино)никотинальдегида (0,136 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-(метиламино)пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-(((3-метоксифенил)имино)метил)-*N*-метилпиридин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 12%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 12%) в дихлорметане с последующим осаждением из этанола получали 0,006 г (2%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 387 (M+H). ESI/APCI(-): 385 (M-H).

ПРИМЕР 237: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона

2-((3-Метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Осадок фильтровали, промывали этанолом и сушили с получением 0,312 г (76%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 404 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,55 (1H, s); 8,21 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,81 (1H, d); 7,53 (1H, t); 7,33-7,43 (1H, m); 6,96 (1H, t); 6,62 (1H, d); 6,46 (1H, d); 6,33-6,42 (2H, m); 6,14-6,22 (1H, m); 4,22 (3H, s); 3,87 (3H, s);

3,63 (3 H, s).

ПРИМЕР 238: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-а]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,118 г, 0,438 ммоль) и триэтиламина (0,062 мл, 0,438 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,140 г, 0,874 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)анилина (0,876 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,209 г (56%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 412 (M+H).

ПРИМЕР 239: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразин-2-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(пиразин-2-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из пиразин-2-карбальдегида (0,108 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль). ESI/APCI(+): 214 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиразин-2-илметилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,046 г (13%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ESI/APCI(-): 357 (M-H).

ПРИМЕР 240: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-1*H*-индазол-5-карбонитрила

Стадия 1: К раствору 3-формил-1*H*-имидазол-5-карбонитрила (0,100 г, 0,584 ммоль) в DMSO (3 мл) добавляли карбонат калия (0,330 г, 2,388 ммоль) и метилйодид (0,073 мл, 1,167 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду, и осадок фильтровали. Розовое твердое вещество растворяли в дихлорметане и промывали солевым раствором. Органическую фазу

сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,083 г (77%) 3-формил-1-метил-1*H*-индазол-5-карбонитрила в виде оранжевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Стадия 2: 3-(2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-1*H*-индазол-5-карбонитрил получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,133 г, 0,493 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,7 мл), 3-формил-1-метил-1*H*-индазол-5-карбонитрила (0,179 г, 0,987 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,985 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Осадок, образованный в течение реакции, фильтровали. Твердое вещество перекристаллизовывали из диэтилового эфира и промывали метанолом с получением 0,230 г (59%) желаемого соединения в виде ярко-желтого твердого вещества. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИМЕР 241: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((6-Метоксипиразин-2-ил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-6-метоксипиразин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,049 г (13%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 374 (M+H).

ПРИМЕР 242: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((6-метоксипиридин-2-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,045 г, 0,143 ммоль) и 2-амино-6-метоксипиридина (0,089 г, 0,717 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл), облучаемых в микроволновой печи при 120°C в течение 20 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 60%) в гептане с последующей перекристаллизацией из этилацетата и гептана получали 0,020 г (39%) желаемого продукта в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 358 (M+H); 380 (M+Na). ESI/APCI(-): 356 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,99 (1H, br s); 8,71 (1H, s); 8,17

(1H, d); 7,65 (2H, m); 7,44 (1H, d); 7,1-7,35 (7H, m); 6,41 (1H, d); 6,30 (1H, d); 5,86 (1H, d); 3,54 (3H, s).

ПРИМЕР 243: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора (3-(бензилиденамино)-5-метоксифенил)метанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,187 г (45%) желаемого соединения в виде светло-желтого твердого вещества. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИМЕР 244: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора 3,5-диметокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,077 г (18%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,83 (1H, d); 8,38-8,50 (1H, m); 8,14 (1H, d); 7,96 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,53 (1H, t); 7,30-7,44 (2H, m); 6,68 (1H, d); 6,49 (1H, d); 5,97 (2H, d); 5,77 (1H, s); 4,26 (3H, s); 3,60 (6H, s).

ПРИМЕР 245: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 6-метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)пиразин-2-амина в этаноле получали путем нагревания раствора никотинальдегида (0,107 г, 0,999 ммоль) и 6-метоксипиразин-2-амина (0,125 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без

дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 6-метокси-*N*-(пиридин-3-илметилен)пиразин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,005 г (1%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 360 (M+H). ESI/APCI(-): 358 (M-H).

ПРИМЕР 246: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии алюмогидрида лития (0,210 г, 5,553 ммоль) в THF (20 мл), охлажденной до 0°C, по каплям добавляли раствор 6-фтор-1*H*-индазол-3-карбоновой кислоты (0,500 г, 2,776 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. После охлаждения до 0°C добавляли насыщенный раствор сегнетовой соли. Реакционную смесь энергично перемешивали и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением неочищенного (6-фтор-1*H*-индазол-3-ил)метанола в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 167 (M+H).

К раствору (6-фтор-1*H*-индазол-3-ил)метанола (0,207 г, 1,25 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли оксид марганца (IV) (1,080 г, 12,46 ммоль). Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и фильтровали через прокладку целита. Твердое вещество промывали дихлорметаном. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,153 г (34% за две стадии) 6-фтор-1*H*-индазол-3-карбальдегида в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 165 (M+H). ESI/APCI(-): 163 (M-H).

Стадия 2: Смесь 6-фтор-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,150 г, 0,914 ммоль), карбоната цезия (1,190 г, 3,652 ммоль) и метилйодида (0,114 мл, 1,831 ммоль) в DMSO (7,5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Добавляли воду, и осадок фильтровали, промывали водой и сушили с получением 0,105 г (65%) 6-фтор-1-

метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 179 (M+H).

Стадия 3: 1-(6-Фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,079 г, 0,295 ммоль) и триэтиламина (0,041 мл, 0,295 ммоль) в этаноле (1 мл), 6-фтор-1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,105 г, 0,589 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,589 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане с последующим осаждением из ацетонитрила получали 0,054 г (23%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ESI/APCI(-): 388 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,13 (1H, dd); 7,74 (1H, d); 7,59 (2H, d); 7,18-7,40 (4H, m); 6,93 (1H, t); 6,49-6,60 (1H, m); 6,42 (1H, d); 6,26-6,37 (2H, m); 6,14 (1H, d); 4,22 (3H, s); 3,61 (3H, s).

ПРИМЕР 247: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор (3-метокси-5-((пиридин-3-илметилен)амино)фенил)метанола в этаноле получали путем нагревания раствора никотинальдегида (0,107 г, 0,999 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,153 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора (3-метокси-5-((пиридин-3-илметилен)амино)фенил)метанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира и дихлорметана получали 0,150 г (39%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,23 (1H, br s); 8,85-8,98 (2H, m); 8,41 (1H, d); 8,18 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,34 (1H, dd); 7,15-7,29 (2H, m); 6,38-6,50 (2H, m); 6,31 (1H, br s); 6,20 (1H, d); 6,16 (1H, s); 5,02 (1H, t); 4,32 (2H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИМЕР 248: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-

(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор (3-метокси-5-(((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)амино)фенил)-метанола в этаноле получали путем нагревания раствора 6-метоксиникотинальдегида (0,137 г, 0,999 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,153 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора (3-метокси-5-(((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)амино)фенил)метанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 7%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,081 г (19%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,17 (1H, br s); 8,88 (1H, s); 8,47 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,85 (1H, dd); 7,48 (1H, d); 7,20 (2H, m); 6,74 (1H, d); 6,41 (1H, s); 6,23-6,37 (2H, m); 6,05-6,18 (2H, m); 5,00 (1H, t); 4,31 (2H, d); 3,77 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИМЕР 249: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 6-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)пиразин-2-амина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-метоксиникотинальдегида (0,137 г, 0,999 ммоль) и 6-метоксипиразин-2-амина (0,125 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Стадия 1: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 6-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)пиразин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в дихлорметане с последующим

осаждением из дихлорметана получали 0,137 г (30%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 390 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,08 (1H, br s); 8,76 (1H, s); 8,50 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,80-7,94 (2H, m); 7,73 (1H, s); 7,46 (1H, d); 7,32 (1H, s); 7,12-7,26 (2H, m); 6,80 (1H, d); 6,39 (1H, d); 3,79 (3H, s); 3,60 (3H, s).

ПРИМЕР 250: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,132 г, 0,489 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,262 г, 0,995 ммоль) и раствора (3-(бензилиденамино)-5-метоксифенил)метанола (0,974 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 70%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (40% - 80%) в гептане с последующей очисткой твердофазным экстрагированием на C18-колонке для обращенно-фазовой хроматографии с применением градиента ацетонитрила (0% - 90%) в воде получали 0,032 г (8%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИМЕР 251: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-1*H*-индазол-6-карбонитрила

Стадия 1: К раствору 3-формил-1*H*-имидазол-6-карбонитрила (0,250 г, 1,461 ммоль) в DMSO (7 мл) добавляли карбонат калия (0,817 г, 5,911 ммоль) и метилйодид (0,185 мл, 2,958 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Добавляли воду, и осадок фильтровали. Розовое твердое вещество растворяли в дихлорметане и промывали солевым раствором. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,247 г неочищенного 3-формил-1-метил-1*H*-индазол-6-карбонитрила (загрязненного 3-формил-2-метил-2*H*-индазол-6-карбонитрилом). ESI/APCI(+): 186 (M+H).

Стадия 2: 3-(2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенилацетил)-1-метил-1*H*-индазол-6-карбонитрил получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,070 г, 0,259 ммоль) и триэтиламина (0,050 мл, 0,359 ммоль) в этаноле (0,3 мл), 3-формил-1-метил-1*H*-индазол-6-

карбонитрила (0,095 г, неочищенный) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,488 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Образованный в течение реакции осадок фильтровали, промывали этанолом и водой и сушили. Твердое вещество очищали препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) с получением 0,064 г (11% за две стадии) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 397 (M+H). ESI/APCI(-): 395 (M-H).

ПРИМЕР 252: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,268 г, 1,018 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-6-метоксипиразин-2-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 72 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 80%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,056 г (15%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 377 (M+H). ESI/APCI(-): 375 (M-H).

ПРИМЕР 253: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона

Стадия 1: Раствор (3-метокси-5-(((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)амино)фенил)метанола в этаноле получали путем нагревания раствора 5-метоксипиразин-2-карбальдегида (0,138 г, 0,999 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,153 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора (3-метокси-5-(((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)амино)фенил)метанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 7%) в дихлорметане.

Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,089 г (21%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-): 417 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (1H, br s); 8,75 (1H, s); 8,49 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,12-7,28 (2H, m); 6,40 (1H, s); 6,26-6,36 (2H, m); 6,18-6,25 (1H, m); 6,15 (1H, s); 5,01 (1H, t); 4,31 (2H, d); 3,84 (3H, s); 3,64 (3H, s).

ПРИМЕР 254: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Смесь пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,066 г, 0,452 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,069 г, 0,451 ммоль) в этаноле (0,4 мл) нагревали при 60°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток сушили под сниженным давлением над оксидом фосфора (V) с получением в количественном отношении 3-метокси-5-((пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)амино)фенил)метанола, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,061 г, 0,226 ммоль) и триэтиламина (0,032 мл, 0,231 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,111 г, 0,453 ммоль) и раствора (3-метокси-5-((пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)амино)фенил)метанола (0,451 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане, а затем градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,019 г (10%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

ПРИМЕР 255: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Смесь пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,066 г, 0,452 ммоль) и 6-метоксипиразин-2-амина (0,057 г, 0,456 ммоль) в этаноле (0,4 мл) нагревали при 60°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток сушили под сниженным давлением над оксидом фосфора (V) с получением в количественном отношении 6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-

илметилен)пиразин-2-амина, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((6-метоксипиразин-2-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,061 г, 0,226 ммоль) и триэтиламина (0,032 мл, 0,231 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,111 г, 0,453 ммоль) и раствора 6-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)пиразин-2-амина (0,452 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане, а затем градиента метанола (0% - 12%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане получали 0,004 г (2%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 399 (M+H). ESI/APCI(-): 397 (M-H).

ПРИМЕР 256: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Смесь 3-амино-5-метоксифенола (1,860 г, 13,37 ммоль), карбоната цезия (8,710 г, 26,73 ммоль) и 2-бромэтанола (1,040 мл, 14,70 ммоль) в DMF (40 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 суток. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 100%) в дихлорметане получали 0,749 г (30%) 2-(3-амино-5-метоксифенокси)этанола в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 184 (M+H).

Стадия 2: 2-(3-Метокси-5-(((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)амино)фенокси)этанол получали количественно согласно общей процедуре I из 6-метоксиникотинальдегида (0,069 г, 0,503 ммоль) и 2-(3-амино-5-метоксифенокси)этанола (0,092 г, 0,502 ммоль).

Стадия 3: 2-((3-(2-Гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,252 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,123 г, 0,501 ммоль) и раствора 2-(3-метокси-5-(((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)амино)фенокси)этанола (0,502 ммоль) в этаноле (1 мл),

нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,011 г (5%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 448 (M+H). ESI/APCI(-): 446 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,17 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,46 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,84 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,13-7,28 (2H, m); 6,75 (1H, d); 6,37 (1H, d); 6,09 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,73 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,84 (2H, br s); 3,77 (3H, s); 3,65 (2H, br s); 3,62 (3H, s).

ПРИМЕР 257: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона

Стадия 1: 2-(3-Метокси-5-(((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)амино)фенокси)этанол получали количественно согласно общей процедуре I из 5-метоксипиразин-2-карбальдегида (0,069 г, 0,500 ммоль) и 2-(3-амино-5-метоксифенокси)этанола (0,092 г, 0,502 ммоль).

Стадия 2: 2-((3-(2-Гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,252 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,123 г, 0,501 ммоль) и раствора 2-(3-метокси-5-(((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)амино)фенокси)этанола (0,500 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 7%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,008 г (3%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (1H, br s); 8,76 (1H, s); 8,48 (1H, s); 8,23 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,47 (1H, d); 7,20 (2H, br s); 6,36 (1H, d); 6,21 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,75 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,84 (5H, m); 3,55-3,71 (5H, m).

ПРИМЕР 258: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Смесь пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,066 г, 0,452 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,069 г, 0,450 ммоль) в этаноле (0,4 мл) нагревали при 60°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток

сушили под сниженным давлением над оксидом фосфора (V) с получением в количественном отношении 3,5-диметокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)анилина, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,061 г, 0,226 ммоль) и триэтиламина (0,032 мл, 0,231 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,111 г, 0,453 ммоль) и раствора 3,5-диметокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)анилина (0,450 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 4) получали 0,003 г (1%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 427 (M+H). ESI/APCI(-): 425 (M-H).

ПРИМЕР 259: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона

Стадия 1: Смесь 5-метоксипиразин-2-карбальдегида (0,138 г, 0,999 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,153 г, 0,999 ммоль) в этаноле (1 мл) нагревали при 60°C всю ночь. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток сушили под сниженным давлением над оксидом фосфора (V) с получением в количественном отношении 3,5-диметокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)анилина, который использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3,5-диметокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (25% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата/дихлорметана/гептана (3/3/4) в качестве элюента с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 4) получали 0,009 г (2%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 419 (M+H). ESI/APCI(-):

417 (M-H).

ПРИМЕР 260: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона

1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,101 г, 0,374 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,502 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,194 г, 0,737 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)анилина (0,724 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 96 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,120 г (41%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

ПРИМЕР 261: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,084 г, 0,311 ммоль) и триэтиламина (0,065 мл, 0,466 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,177 г, 0,672 ммоль) и раствора (3-(бензилиденамино)-5-метоксифенил)метанола (0,655 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 96 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане с последующей очисткой твердофазным экстрагированием на C18-колонке для обращенно-фазовой хроматографии с применением градиента ацетонитрила (20% - 80%) в воде получали 0,053 г (20%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,25 (1H, br s); 8,93 (1H, s); 7,82 (1H, dd); 7,63 (1H, d); 7,48 (1H, dd); 7,29 (1H, t); 7,16 (1H, t); 7,05 (1H, dt); 6,40 (1H, s); 6,29 (1H, d); 6,26 (1H, s); 6,11 (1H, s); 6,07 (1 H, d); 4,98 (1H, t); 4,29 (2H, d); 3,62 (3H, s).

ПРИМЕР 262: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,133 г, 0,493 ммоль) и триэтиламина

(0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,253 г, 0,961 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)анилина (0,933 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 96 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,146 г (39%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 407 (M+H). ESI/APCI(-): 405 (M-H).

ПРИМЕР 263: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-(3-(Бензилиденамино)-5-метоксифенокси)этанол получали количественно согласно общей процедуре I из бензальдегида (0,102 мл, 1,004 ммоль) и 2-(3-амино-5-метоксифенокси)этанола (0,183 г, 0,999 ммоль).

Стадия 2: 2-((3-(2-Гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора 2-(3-(бензилиденамино)-5-метоксифенокси)этанола (0,999 ммоль) в этаноле (1,5 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,031 г (7%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 432 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,14 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,59 (2H, d); 7,46-7,56 (1H, m); 7,16-7,43 (5H, m); 6,54 (1H, d); 6,44 (1H, d); 5,95 (2H, br s); 5,74 (1H, s); 4,78 (1H, br s); 4,27 (3H, s); 3,81 (2H, m); 3,53-3,70 (5H, m).

ПРИМЕР 264: Энантиомерным разделением 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона получали (-)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон и (+)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон.

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон (0,054 г) разделяли на его энантиомеры и очищали препаративной ВЭЖХ (колонке ChiralPak; способ 6). При этих условиях получали 0,021 г более быстро элюирующего энантиомера (t_r = 6,7 мин; э. и. > 98%) и 0,020 г более медленно элюирующего энантиомера (t_r = 12,1 мин; э. и. = 96%).

ПРИМЕР 265: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(пиридин-2-илметилен)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из пиколинальдегида (0,107 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиридин-2-илметилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей кристаллизацией из ацетонитрила получали 0,013 г (4%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 358 (M+H). ESI/APCI(-): 356 (M-H).

ПРИМЕР 266: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-4-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: *трет*-Бутил-4-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 1*H*-индол-4-карбальдегида (0,435 г, 2,997 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (0,786 г, 3,601 ммоль) и DMAP (0,037 г, 0,303 ммоль) в ацетонитриле (7,5 мл) с получением 0,654 г (89%) желаемого соединения в виде коричневого масла. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) 10,26 (1H, s); 8,41 (1H, d); 7,92 (1H, d); 7,88 (1H, d); 7,57 (1H, t); 7,34 (1H, d); 1,65 (9H, s).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-4-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-4-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 4) получали 0,051 г (14%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 357 (M+H). ESI/APCI(-): 355 (M-H).

ПРИМЕР 267: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,201 г, 1,375 ммоль), карбоната калия (0,218 г, 1,577 ммоль) и йодида лития (0,095 г, 0,710 ммоль) в NMP (3 мл) добавляли 2-(2-хлорэтокси)тетрагидро-2*H*-пиран (0,210 мл, 1,422 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 35%) в гептане получали 0,145 г (38%) 1-(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)-1*H*-индазол-3-карбальдегида в виде бледно-желтого масла.

Стадия 2: 2-((3-Метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)-1*H*-индазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,050 мл, 0,359 ммоль) в этаноле (0,7 мл), 1-(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,145 г, 0,529 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,483 ммоль) в этаноле (1,2 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 30%) в гептане получали 0,138 г (59%) желаемого продукта в виде желтого масла (80% чистоты). ESI/APCI(+): 486 (M+H).

Стадия 2: К раствору 2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенил-1-(1-(2-((тетрагидро-2*H*-пиран-2-ил)окси)этил)-1*H*-индазол-3-ил)этанона (0,138 г, 0,284 ммоль) в ацетонитриле (3 мл) добавляли 1 н раствор хлорводородной кислоты (0,150 мл, 0,150 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,022 г (36%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИМЕР 268: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,352 ммоль), триэтиламина (0,057 мл, 0,423 ммоль) и 3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксианилина (0,107 г, 0,423 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 130°C в течение 15 мин и при 150°C в течение 1 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением

градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,151 г (88%) желаемого соединения в виде масла. ESI/APCI(+): 487 (M+H), 509 (M+Na). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

ПРИМЕР 269: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (0,150 г, 0,308 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (10,00 мл, 40,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в дихлорметане получали 0,032 г (24%) 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,94 (1H, br s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,55 (1H, d); 7,11-7,37 (5H, m); 6,35 (1H, d); 5,91-6,08 (3H, m); 5,72 (1H, br s); 4,79 (1H, br s); 3,90 (3H, s); 3,83 (2H, m); 3,61 (5H, m).

ПРИМЕР 270: ПОЛУЧЕНИЕ 3-метокси-5-((2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензилацетата

Стадия 1: К раствору (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,300 г, 1,958 ммоль), триэтиламина (0,817 мл, 5,894 ммоль) и DMAP (0,024 г, 0,196 ммоль) в дихлорметане (10 мл) по каплям добавляли уксусный ангидрид (0,184 мл, 1,965 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч, и реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,314 г (82%) 3-амино-5-метоксибензилацетата в виде масла. ESI/APCI(+): 196 (M+H).

Стадия 2: 3-Метокси-5-((2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензилацетат получали согласно общей процедуре C из 2-хлор-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,080 г, 0,282 ммоль), триэтиламина (0,078 мл, 0,564 ммоль) и 3-амино-5-метоксибензилацетата (0,110 г, 0,564 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 150°C в течение 1 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,057 г (46%) желаемого соединения в виде оранжевого твердого

вещества. ESI/APCI(+): 443 (M+H); 465 (M+Na).

ПРИМЕР 271: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

К раствору 3-метокси-5-((2-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)бензилацетата (0,057 г, 0,129 ммоль) в смеси THF (1,5 мл) и метанола (1,5 мл) добавляли карбонат калия (0,036 г, 0,258 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 3 ч реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и фильтровали через целитную подложку. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,020 г (38%) 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,92 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,54 (1H, d); 7,11-7,35 (5H, m); 6,39 (1H, s); 6,29 (1H, d); 6,24 (1H, s); 6,12 (1H, s); 5,99 (1H, d); 4,99 (1H, t); 4,29 (2H, d); 3,90 (3H, s); 3,62 (3H, s).

ПРИМЕР 272: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(изохинолин-4-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(Изохинолин-4-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), изохинолин-4-карбальдегида (0,157 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,002 г (1%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 369 (M+H). ESI/APCI(-): 367 (M-H).

ПРИМЕР 273: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилпиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((5-метилпиридин-3-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 5-метилникотинальдегида (0,105 г, 0,867 ммоль) и 3-метоксианилина (0,111 мл, 0,983 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метилпиридин-3-

ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,130 г, 0,482 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,230 г, 0,938 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метилпиридин-3-ил)метилен)анилина (0,867 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 96 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,029 г (9%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 372 (M+H). ESI/APCI(-): 370 (M-H).

ПРИМЕР 274: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((5-метоксипиридин-2-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 5-метоксипиколинальдегида (0,137 г, 0,999 ммоль) и *мета*-анизидина (0,112 мл, 1,000 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C всю ночь. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 243 (M+H); 265 (M+Na).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метоксипиридин-2-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира и гептана получали 0,139 г (36%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,07 (1H, br s); 8,71 (1H, d); 8,22 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,53 (1H, d); 7,46 (1H, d); 7,33 (1H, dd); 7,12-7,25 (2H, m); 6,92 (1H, t); 6,28-6,45 (3H, m); 6,01-6,17 (2H, m); 3,75 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИМЕР 275: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: К раствору гидрохлорида морфолин-3-карбоновой кислоты (1,000 г, 5,967 ммоль) в воде (3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порционно нитрит натрия

(0,553 г, 8,015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток поглощали в ацетоне. Твердое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток совместно выпаривали с THF с получением 4-нитрозоморфолин-3-карбоновой кислоты в виде бледно-желтой пены, которую использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(-): 159 (M-H).

Стадия 2: К раствору 4-нитрозоморфолин-3-карбоновой кислоты (5,967 ммоль) в THF (25 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли раствор трифторуксусного ангидрида (0,850 мл, 6,018 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 5 ч и при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате (25 мл) и перемешивали с карбонатом калия. Твердое вещество фильтровали через целит. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением с получением 6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]оксадиазоло[4,3-*c*][1,4]оксазин-8-ий-3-олата в виде бледно-коричневого воска, который использовали на следующей стадии без очистки. ESI/APCI (+): 143 (M+H).

Стадия 3: К раствору 6,7-дигидро-4*H*-[1,2,3]оксадиазоло[4,3-*c*][1,4]оксазин-8-ий-3-олата (5,967 ммоль) в ксилоне (20 мл) добавляли этилпропиолят (0,650 мл, 6,414 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 5 ч. Снова добавляли этилпропиолят (0,500 мл, 4,934 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 140°C в течение 16 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (50%) в гептане в качестве элюента получали 0,638 г (55% за 3 стадии) этил-6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-карбоксилата в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI (+): 197 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 6,55 (1H, s); 4,80 (1H, s), 4,28 (2H, q); 4,18 (1H, t); 4,08 (2H, t); 1,27 (3H, t).

Стадия 4: К раствору этил-6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-карбоксилата (0,327 г, 1,667 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному до -78°C, добавляли гидрид лития алюминия (0,100 г, 2,635 ммоль). Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Добавляли воду, и реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин. После добавления сульфата магния перемешивание продолжали в течение 5 мин. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением с получением 0,245 г (95%) (6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)метанола в виде желтого масла. ESI/APCI

(+): 155 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 5,97 (1H, s); 4,99 (1H, t); 4,75 (2H, s); 4,36 (1H, d); 4,02 (4H, s).

Стадия 5: К раствору (6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)метанола (0,237 г, 1,537 ммоль) в дихлорэтане (12 мл) добавляли диоксид марганца (1,210 г, 13,92 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит. Твердое вещество промывали дихлорметаном и этилацетатом. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением с получением 0,201 г (86%) 6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-карбальдегида в виде оранжевого твердого вещества. ESI/APCI (+): 153 (M+H).

Стадия 6: Раствор *N*-((6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)метилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-карбальдегида (0,102 г, 0,670 ммоль) и 3-метоксианилина (0,078 мл, 0,690 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 7: 2-(6,7-Дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,089 г, 0,330 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,502 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,193 г, 0,787 ммоль) и раствора *N*-((6,7-дигидро-4*H*-пиразоло[5,1-*c*][1,4]оксазин-2-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,670 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,087 г (32%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 403 (M+H). ESI/APCI(-): 401 (M-H).

ПРИМЕР 276: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((5-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 5-метоксиникотинальдегида (0,137 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,119 мл, 1,056 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без

дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 243 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(5-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,138 г, 0,512 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,260 г, 1,060 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((5-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из метанола получали 0,065 г (17%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H).

ПРИМЕР 277: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-фторфенил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор (3-((4-фторбензилиден)амино)-5-метоксифенил)метанола в этаноле получали путем нагревания раствора 4-фторбензальдегида (0,114 г, 0,919 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,130 г, 0,849 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 18 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 260 (M+H).

Стадия 2: 2-(4-Фторфенил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,130 г, 0,482 ммоль) и триэтиламина (0,085 мл, 0,610 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,220 г, 0,897 ммоль) и раствора (3-((4-фторбензилиден)амино)-5-метоксифенил)метанола (0,849 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (40% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением изопропанола (2,5%) в дихлорметане в качестве элюента получали 0,051 г (15%) желаемого соединения в виде желтой пены. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H).

ПРИМЕР 278: ПОЛУЧЕНИЕ 5-(2-(1*H*-индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)пиколинонитрила

Стадия 1: К раствору 6-бромникотинальдегида (0,500 г, 2,688 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли цианид меди (I) (0,361 г, 4,031 ммоль), и смесь нагревали до 120°C. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли

этилацетатом и фильтровали через прокладку целита. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане с получением 0,161 г (45%) 5-формилпиколинонитрила в виде розового твердого вещества. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 10,21 (1H, s); 9,19 (1H, s); 8,33 (1H, dd); 7,90 (1H, d); 7,27 (1H, s).

Стадия 2: 5-(((3-Метоксифенил)имино)метил)пиколинонитрил получали количественно согласно общей процедуре I из 5-формилпиколинонитрила (0,132 г, 0,999 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль).

Стадия 3: 5-(2-(1*H*-Индол-3-ил)-1-((3-метоксифенил)амино)-2-оксоэтил)пиколинонитрил получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-(((3-метоксифенил)имино)метил)пиколинонитрила (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 3 суток. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (42%) в гептане в качестве элюента получали 0,049 г (12%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 383 (M+H). ESI/APCI(-): 381 (M-H).

ПРИМЕР 279: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 3-метокси-*N*-((6-(трифторметил)пиридин-3-ил)метилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора 6-(трифторметил)никотинальдегида (0,175 г, 0,999 ммоль) и *мета*-анизидина (0,112 мл, 1,000 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C всю ночь. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+):281 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-(трифторметил)пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-

(трифторметил)пиридин-3-ил)метилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане с последующим осаждением из дихлорметана и гептана получали 0,125 г (29%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,28 (1H, br s); 9,07 (1H, s); 8,96 (1H, s); 8,27 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,16-7,29 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,67 (1H, d); 6,41-6,52 (2H, m); 6,36 (1H, d); 6,16 (1H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИМЕР 280: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,263 г, 0,999 ммоль) и раствора 2-(3-(бензилиденамино)-5-метоксифенокси)этанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,025 г (6%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,19 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,13 (1H, dd); 7,62 (2H, d); 7,12-7,35 (5H, m); 7,05 (1H, t); 6,34 (1H, d); 5,96-6,11 (3H, m); 5,71 (1H, s); 4,78 (1H, t); 3,83 (2H, m); 3,64 (2H, m); 3,60 (3H, s).

ПРИМЕР 281: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридазин-3-ил)этанона

Стадия 1: Смесь 3-метилпиридазина (1,830 мл, 20,03 ммоль), бензальдегида (4,080 мл, 40,08 ммоль)) и хлорида цинка (0,546 г, 4,006 ммоль) нагревали при 150 C в течение 2,5 ч в герметизированной пробирке. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали 1 н раствором гидроксида натрия. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане получали 2,820 г (77%) 3-стирилпиридазина в виде бледно-коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 183 (M+H).

Стадия 2: Смесь 3-стирилпиридазина (0,600 г, 3,293 ммоль), перийодата натрия

(1,410 г, 6,592 ммоль) и 2,5% раствора тетраоксида осмия в *трет*-бутаноле (4,500 мл, 0,494 ммоль) в смеси ацетона (6 мл), *трет*-бутанола (6 мл) и воды (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане получали 0,264 г (74%) пиридазин-3-карбальдегида в виде светло-коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 109 (M+H).

Стадия 3: Раствор 3-метокси-*N*-(пиридазин-3-илметилен)анилина в этаноле получали путем нагревания раствора пиридазин-3-карбальдегида (0,108 г, 0,999 ммоль) и *мета*-анизидина (0,112 мл, 1,000 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C всю ночь. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+):214 (M+H).

Стадия 4: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиридазин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиридазин-3-илметилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане с последующим осаждением из этилацетата получали 0,080 г (22%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 359 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,22 (1H, br s); 9,11 (1H, d); 8,83 (1H, s); 8,12 (1H, m); 7,78 (1H, m); 7,66 (1H, dd); 7,50 (1H, d); 7,16-7,30 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,68 (1H, d); 6,39 (3H, m); 6,17 (1H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИМЕР 282: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,259 г, 0,999 ммоль) и раствора (3-(бензилиденамино)-5-метоксифенил)метанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующим осаждением из этилацетата

получали 0,080 г (20%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+H). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,08 (1H, br s); 8,87 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,22-7,33 (2H, m); 7,12-7,22 (1H, m); 7,03-7,11 (1H, m); 6,96-7,03 (1H, m); 6,41 (1H, s); 6,22-6,32 (2H, m); 6,07-6,17 (2H, m); 4,97 (1H, t); 4,30 (2H, d); 3,62 (3H, s); 2,47 (3H, s).

ПРИМЕР 283: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2,6-диметоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((2,6-Диметоксипиридин-4-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,042 г, 0,134 ммоль) и 2,6-диметокси-4-пиридинамина (0,103 г, 0,668 ммоль) в ацетонитриле (0,6 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 30 мин, при 120°C в течение 15 мин и при 130°C в течение 35 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 60%) в гептане получали 0,021 г (41%) желаемого продукта в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 388 (M+H). ESI/APCI(-): 386 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,16 (1H, br s); 8,88 (1H, d); 8,15 (1H, d); 7,61 (2H, m); 7,45 (1H, d); 7,1-7,35 (7H, m); 6,13 (1H, d); 5,85 (2H, s); 3,69 (6H, s).

ПРИМЕР 284: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор (3-метокси-5-(((6-метилпиридин-3-ил)метилен)амино)фенил)метанола в этаноле получали путем нагревания раствора 6-фторникотинальдегида (0,098 г, 0,809 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,124 г, 0,810 ммоль) в этаноле (0,7 мл) при 60°C в течение 24 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 257 (M+H).

Стадия 2: 2-((3-(Гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,110 г, 0,408 ммоль) и триэтиламина (0,080 мл, 0,574 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,210 г, 0,856 ммоль) и раствора (3-метокси-5-(((6-метилпиридин-3-ил)метилен)амино)фенил)метанола (0,809 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 96 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 15%) в этилацетате. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением

градиента метанола (0% - 5%) в этилацетате получали 0,056 г (17%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИМЕР 285: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор *N*-((5-фторпиридин-3-ил)метилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора 5-фторникотинальдегида (0,125 г, 0,999 ммоль) и *мета*-анизидина (0,112 мл, 1,000 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C всю ночь. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+):231 (M+H).

Стадия 2: 2-(5-Фторпиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-((5-фторпиридин-3-ил)метилен)-3-метоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,161 г (43%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 376 (M+H). ESI/APCI(-): 374 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,26 (1H, br s); 8,95 (1H, d); 8,78 (1H, s); 8,43 (1H, d); 8,17 (1H, d); 7,91 (1H, d); 7,50 (1H, d); 7,15-7,29 (2H, m); 6,96 (1H, t); 6,58 (1H, d); 6,40-6,50 (2H, m); 6,27 (1H, d); 6,16 (1H, d); 3,65 (3H, s).

ПРИМЕР 286: Энантиомерным разделением 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали (-)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон и (+)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон

1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон (0,064 г) разделяли на его энантиомеры и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ChiralPak; способ 6). При этих условиях получали 0,015 г более быстро элюирующего энантиомера (t_r = 9,7 мин; э. и. = 90%) и 0,013 г более медленно элюирующего энантиомера (t_r = 12,5 мин; э. и. = 96%).

ПРИМЕР 287: Энантиомерным разделением 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона получали (-)-1-(1*H*-

индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон и (+)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон

1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон (0,029 г) разделяли на его энантиомеры и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ChiralPak; способ 7). При этих условиях получали 0,008 г более быстро элюирующего энантиомера (t_r = 9,3 мин; э. и. = 98%) и 0,008 г более медленно элюирующего энантиомера (t_r = 12,9 мин; э. и. = 94%).

ПРИМЕР 288: Энантиомерным разделением 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона получали (-)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон и (+)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (0,050 г) разделяли на его энантиомеры и очищали препаративной ВЭЖХ (колонка ChiralPak; способ 7). При этих условиях получали 0,016 г более быстро элюирующего энантиомера (t_r = 8,1 мин; э. и. = 96%) и 0,012 г более медленно элюирующего энантиомера (t_r = 17,9 мин; э. и. = 96%).

ПРИМЕР 289: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанона

Стадия 1: Раствор 2-метилбензо[*d*]оксазола (1,020 г, 7,661 ммоль) и *N,N*-диметилформамиддиметилацеталя (1,230 г, 10,32 ммоль) в DMF (8 мл) нагревали при 140°C в течение 18 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением с получением 1,170 г (81%) 2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-*N,N*-диметилэтенамина в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI (+): 189 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,64 (1H, d); 7,42 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,19 (1H, t); 7,09 (1H, t); 5,00 (1H, d); 2,95 (6H, s).

Стадия 2: К раствору 2-(бензо[*d*]оксазол-2-ил)-*N,N*-диметилэтенамина (0,233 г, 1,238 ммоль) в THF (3,8 мл), нагреваемому при 45°C, добавляли 1 М раствор перийодата натрия в воде (3,800 мл, 3,800 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 45°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры осадок фильтровали и промывали этилацетатом. Фильтрат промывали 1 М раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 25%) в гептане получали 0,079 г (43%) бензо[*d*]оксазол-2-карбальдегида в виде желтого масла ESI/APCI (+): 148 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,92 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,93 (1H, d); 7,67 (1H, t); 7,56

(1H, t).

Стадия 3: Раствор *N*-(бензо[*d*]оксазол-2-илметилен)-3-метоксианилина в этаноле получали путем нагревания раствора бензо[*d*]оксазол-2-карбальдегида (0,100 г, 0,680 ммоль) и 3-метоксианилина (0,078 мл, 0,698 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 5 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 253 (M+H).

Стадия 4: 2-(Бензо[*d*]оксазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,095 г, 0,352 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,502 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,189 г, 0,771 ммоль) и раствора *N*-(бензо[*d*]оксазол-2-илметилен)-3-метоксианилина (0,680 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане с последующим осаждением из метанола получали 0,028 г (10%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 398 (M+H). ESI/APCI(-): 396 (M-H).

ПРИМЕР 290: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

2-((3-Метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,095 г, 0,352 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,502 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,195 г, 0,752 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)анилина (0,704 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 60%) в гептане получали 0,034 г (12%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 411 (M+H). ESI/APCI(-): 409 (M-H).

ПРИМЕР 291: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору бензо[*d*]изоксазол-3-карбоновой кислоты (0,500 г, 3,065 ммоль) в THF (20 мл) добавляли *N*,*O*-диметилгидроксиламина гидрохлорид (0,359 г, 3,680 ммоль), 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимида гидрохлорид (1,180 г, 6,155 ммоль) и пиридин (0,500 мл, 6,195 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь и концентрировали под сниженным давлением.

Остаток разделяли между этилацетатом. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,225 г (36%) *N*-метокси-*N*-метилбензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамида в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 207 (M+H).

Стадия 2: К раствору *N*-метокси-*N*-метилбензо[*d*]изоксазол-3-карбоксамида (0,100 г, 0,485 ммоль) в THF (5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 1 M раствор бензилмагнийхлорида в THF (1,450 мл, 1,450 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и при комнатной температуре всю ночь. После охлаждения до 0°C реакцию гасили добавлением воды. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 20%) в гептане получали 0,052 г (45%) 1-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 238 (M+H). ESI/APCI(+): 236 (M-H).

Стадия 3: 1-(Бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-бром-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,080 г, 0,337 ммоль) в THF (3,5 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,140 г, 0,371 ммоль) в THF (4,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 20%) в гептане получали 0,092 г (86%) 1-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-бром-2-фенилэтанона в виде желтого твердого соединения.

Стадия 4: 1-(Бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 1-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-бром-2-фенилэтанона (0,044 г, 0,114 ммоль) и *мета*-анизидина (0,127 мл, 1,134 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,004 г (9%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 359 (M+H).

ПРИМЕР 292: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

2-((3-(2-Гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-

гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,259 г, 0,999 ммоль) и раствора 2-(3-(бензилиденамино)-5-метоксифенокси)этанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 1) получали 0,012 г (3%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,09 (1H, br s); 8,89 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,22-7,36 (2H, m); 7,13-7,22 (1H, m); 7,03-7,11 (1H, m); 6,95-7,03 (1H, m); 6,32 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,05 (2H, br s); 5,71 (1H, s); 4,78 (1H, t); 3,83 (2H, m); 3,62-3,71 (2H, m); 3,61 (3H, s); 2,48 (3H, s).

ПРИМЕР 293: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанона

2-((3-Метоксифенил)амино)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,126 г, 0,467 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-7-метил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,241 г, 0,929 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (0,875 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 98 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане получали 0,055 г (16%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИМЕР 294: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(6-фторпиридин-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: Раствор (3-(((6-фторпиридин-3-ил)метилен)амино)-5-метоксифенил)метанола в этаноле получали путем нагревания раствора 6-фторникотинальдегида (0,110 г, 0,879 ммоль) и (3-амино-5-метоксифенил)метанола (0,140 г, 0,914 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 5 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI (+): 261 (M+H).

Стадия 2: 2-(6-Фторпиридин-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K

из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,121 г, 0,448 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,235 г, 0,958 ммоль) и раствора (3-(((6-фторпиридин-3-ил)метилен)амино)-5-метоксифенил)метанола (0,879 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 4%) в дихлорметане получали 0,038 г (11%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИМЕР 295: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,126 г, 0,467 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,259 г, 0,984 ммоль) и раствора (3-метокси-5-((пиридин-3-илметилен)амино)фенил)метанола (0,953 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 96 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 7%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,100 г (26%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИМЕР 296: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метоксипиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,125 г, 0,463 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,260 г, 1,060 ммоль) и раствора 3,5-диметокси-*N*-((6-метоксипиридин-3-ил)метилен)анилина (0,912 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 16 ч. Добавляли *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат (0,127 г, 0,518 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 60%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,008 г (2%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества.

ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H).

ПРИМЕР 297: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

Стадия 1: Раствор 2-(3-метокси-5-((пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)амино)фенокси)этанола в этаноле получали путем нагревания раствора пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,073 г, 0,499 ммоль) и 2-(3-амино-5-метоксифенокси)этанола (0,092 г, 0,502 ммоль) в этаноле (1 мл) при 60°C в течение 6 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+):312 (M+H).

Стадия 2: 2-((3-(2-Гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,067 г, 0,248 ммоль) и триэтиламина (0,035 мл, 0,252 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,123 г, 0,501 ммоль) и раствора 2-(3-метокси-5-((пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)амино)фенокси)этанола (0,499 ммоль) в этаноле (0,5 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,010 г (4%) желаемого соединения в виде светло-коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 457 (M+H). ESI/APCI(-): 455 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,10 (1H, br s); 8,80 (1H, br s); 8,61 (1H, d); 8,19 (1H, d); 7,61 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,08-7,29 (3H, m); 6,82 (1H, t); 6,65 (1H, s); 6,29 (2H, s); 6,10 (2H, s); 5,75 (1H, s); 4,81 (1H, t); 3,85 (2H, m); 3,67 (2H,m); 3,63 (3H, s).

ПРИМЕР 298: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 1-(7-Метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре O из раствора 7-метилиндола (0,500 г, 3,811 ммоль) в дихлорметане (16 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (5,790 мл, 5,790 ммоль) и раствора фенилацетилхлорида (0,762 мл, 5,718 ммоль) в дихлорметане (16 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,320 г (34%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,200 г,

0,802 ммоль) в THF (5,5 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,332 г, 0,882 ммоль) в THF (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,314 г (99%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H).

Стадия 3: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,120 г, 0,366 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,280 г, 1,828 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 5 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,042 г (29%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 401 (M+Na). ESI/APCI(-): 399 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,08 (1H, br s); 8,88 (1H, d); 7,98 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,23-7,34 (2H, m); 7,18 (1H, d); 7,03-7,12 (1H, m); 6,96-7,03 (1H, m); 6,34 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,06 (2H, d); 5,71 (1H, m); 3,61 (6H, s); 2,48 (3H, s).

ПРИМЕР 299: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору фенилуксусной кислоты (0,500 г, 3,672 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли раствор 1*H*-бензотриазола (1,360 г, 11,42 ммоль) и тионилхлорид (0,294 мл, 4,053 ммоль) в дихлорметане (7 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Белый осадок фильтровали, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором карбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором карбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,812 г (93%) 1-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2-фенилэтанона в виде желтого твердого соединения. ^{1}H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8,27 (1H, d); 8,12 (1H, d); 7,65 (1H, t); 7,25-7,5 (6H, m); 4,74 (2H, s).

Стадия 2: 1-(1-Метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно описанным в настоящем документе 2 различным процедурам как способ A и способ B.

Способ A: К раствору *N*-метилиндола (0,300 г, 2,287 ммоль) и 1-(1*H*-бензо[*d*][1,2,3]триазол-1-ил)-2-фенилэтанона (0,434 г, 1,829 ммоль) в дихлорметане (19

мл), охлажденному до 0°C, добавляли порционно трихлорид алюминия (0,381 г, 2,857 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли метанол, и реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором карбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором карбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 70%) в гептане получали 0,266 г (58%) 1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде розового масла. ESI/APCI(+): 250 (M+H); 272 (M+Na). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,56 (1H, s); 8,18 (1H, d); 7,54 (1H, d); 7,2-7,4 (7H, m); 4,11 (2H, s); 3,89 (3H, s).

Способ B: 1-(1-Метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре O из раствора *N*-метилиндола (0,300 г, 2,287 ммоль) в дихлорметане (11,5 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (3,960 мл, 3,960 ммоль) и раствора фенилацетилхлорида (0,518 мл, 3,887 ммоль) в дихлорметане (11,5 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 60%) в гептане получали 0,350 г (76%) желаемого продукта в виде розового порошка.

Стадия 3: 2-Бром-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,256 г, 1,027 ммоль) в THF (11 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,448 г, 1,192 ммоль) в THF (13,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 2 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 50%) в гептане получали 0,302 г (90%) желаемого продукта в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,69 (1H, s); 8,20 (1H, d); 7,67 (2H, m); 7,57 (1H, d); 7,0-7,4 (5H, m); 6,73 (1H, s); 3,88 (3H, s).

Стадия 4: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,050 г, 0,152 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,116 г, 0,757 ммоль) в ацетонитриле (0,7 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 60%) в гептане получали 0,051 г (84%) желаемого продукта в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 401 (M+H); 423 (M+Na). ESI/APCI(-):

399 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,93 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,61 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,1-7,3 (4H, m); 6,36 (1H, d); 3,88 (3H, s).

ПРИМЕР 300: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии 1*H*-индол-7-карбоксальдегида (1,000 г, 6,889 ммоль) и метилтрифенилфосфоний бромида (2,960 г, 8,286 ммоль) в THF (40 мл), охлажденной до 0°C, по каплям добавляли раствор *трет*-бутоксида калия (1,170 г, 10,43 ммоль) в THF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь выливали в смесь лед/вода и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 50%) в гептане получали 0,914 г 7-винил-1*H*-индола в виде розового масла. ESI/APCI(+): 144 (M+H).

Стадия 2: К раствору 7-винил-1*H*-индола (0,914 г, 6,383 ммоль) в THF (37 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли 1 М раствор комплекса борана-тетрагидрофурана в THF (6,400 мл; 6,400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. По каплям добавляли 10% раствор гидроксида натрия (3,100 мл, 7,750 ммоль), а затем добавляли 30% раствор пероксида водорода в воде (0,869 мл, 9,837 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли насыщенный раствор хлорида аммония. Через 5 мин при комнатной температуре реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 70%) в гептане получали 0,490 г (44% за две стадии) 2-(1*H*-индол-7-ил)этанола в виде коричневого масла. ESI/APCI(+): 162 (M+H). ESI/APCI(-): 160 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,00 (1H, br s); 7,35 (1H, m); 7,28 (1H, t); 6,90 (2H, m); 6,40 (1H, m); 4,67 (1H, t); 3,70 (2H, q); 2,98 (2H, t).

Стадия 3: 7-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из 2-(1*H*-индол-7-ил)этанола (0,200 г, 1,241 ммоль), DBU (0,280 мл, 1,876 ммоль) и TBDMSCl (0,412 г, 2,734 ммоль) в THF (4,6 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 80%) в гептане получали 0,288 г (84%) желаемого продукта в виде оранжевого масла.

ESI/APCI(+): 276 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,12 (1H, br s); 7,48 (1H, m); 7,39 (1H, t); 7,00 (2H, m); 6,51 (1H, m); 3,97 (2H, t); 3,14 (2H, t); 0,91 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Стадия 3: 1-(7-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре O из раствора 7-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индола (0,193 г, 0,701 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (1,200 мл, 1,200 ммоль) и раствора фенилацетилхлорида (0,156 мл, 1,171 ммоль) в дихлорметане (3,5 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 70%) в гептане получали 0,179 г (65%) желаемого продукта в виде розового порошка. ESI/APCI(+): 394 (M+H); 416 (M+Na). ESI/APCI(-): 392 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,11 (1H, br s); 8,64 (1H, s); 8,17 (1H, d); 7,3-7,5 (5H, m); 7,17-7,26 (2H, m); 4,30 (2H, s); 4,01 (2H, t); 3,21 (2H, t); 0,93 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Стадия 4: 2-Бром-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(7-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,064 г, 0,163 ммоль) в THF (2 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,074 г, 0,197 ммоль) в THF (2,4 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,045 г (77%) желаемого продукта в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Стадия 5: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,045 г, 0,126 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,194 г, 1,266 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 5 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,033 г (61%) желаемого продукта в виде зеленого порошка. ESI/APCI(+): 431 (M+H); 453 (M+Na). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,06 (1H, br s); 8,86 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,63 (2H, m); 7,28 (2H, m); 7,0-7,2 (3H, m); 6,33 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,05 (2H, d); 5,71 (1H, s); 4,69 (1H, br s); 3,69 (2H, t); 3,61 (6H, s); 3,00 (2H, t).

ПРИМЕР 301: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), 1-метил-1*H*-индазол-3-карбальдегида (0,160 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-(4-фторбензилиден)-3,5-диметоксианилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующей кристаллизацией из дихлорметана получали 0,062 г (15%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,14 (1H, d); 7,82 (1H, d); 7,63 (2H, dd); 7,53 (1H, t); 7,33-7,44 (1H, m); 7,16 (2H, t); 6,57 (1H, d); 6,43 (1H, d); 5,95 (2H, br s); 5,75 (1H, s); 4,26 (3H, s); 3,60 (6H, s).

ПРИМЕР 302: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: К раствору 2-(4-фторфенил)уксусной кислоты (0,500 г, 3,244 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли оксалилхлорид (0,550 мл, 6,282 ммоль) и DMF (1 каплю). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали под сниженным давлением. Остаток совместно выпаривали с толуолом с получением в количественном отношении 2-(4-фторфенил)ацетилхлорида, который использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-(4-Фторфенил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре O из раствора 7-метил-1*H*-индола (0,280 г, 2,135 ммоль) в дихлорметане (8,5 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (4,300 мл, 4,300 ммоль) и раствора 4-(2-фторфенил)ацетилхлорида (3,244 ммоль) в дихлорметане (8,5 мл). Очисткой осаждением из диэтилового эфира получали 0,188 г (33%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 268 (M+H). ESI/APCI(-): 266 (M-H).

Стадия 3: 2-Бром-2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-1-*H*-индол-3-ил)этанона (0,186 г, 0,696 ммоль) в THF (5 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,296 г, 0,787 ммоль) в THF (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 30%) в гептане получали 0,225 г (93%) желаемого соединения в виде коричневого твердого

вещества. ESI/APCI (+): 346, 348 (M+H). ESI/APCI (-): 344, 346 (M-H).

Стадия 4: Смесь 2-бром-2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанона (0,050 г, 0,144 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,047 г, 0,307 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 72 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане получали 0,054 г (89%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(7-метил-1*H*-индол-3-ил)этанон в виде белого твердого вещества. ESI/APCI (+): 419 (M+H). ESI/APCI (-): 417 (M-H).

ПРИМЕР 303: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Смесь гидрохлорида (пиридин-3-ил)уксусной кислоты (1,850 г, 10,67 ммоль) и уксусного ангидрида (1,000 мл, 10,68 ммоль) нагревали в герметизированной пробирке при 85°C в течение 1 часа. Добавляли индол (1,250 г, 10,7 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 20 мин и при 105°C в течение 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь превращали в основание насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,674 г (27%) 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 237 (M+H). ESI/APCI(-): 235 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона (0,570 г, 2,412 ммоль) в THF (17 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,997 г, 2,652 ммоль) в THF (22 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10 %) в дихлорметане получали 0,275 г (36%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 315, 317 (M+H).

Стадия 3: Смесь 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона (0,060 г, 0,190 ммоль) и 3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксианилина (0,091 г, 0,381 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь разбавляли насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным

давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,041 г 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 474 (M+H), 496 (M+Na). ESI/APCI(-): 472 (M-H).

ПРИМЕР 304: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона

2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанон (0,040 г, 0,084 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (3,000 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч и частично концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между дихлорметаном и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 15%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,015 г (42%) 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 418 (M+H). ESI/APCI(-): 416 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,22 (1H, br s); 8,94 (1H, s); 8,87 (1H, s); 8,40 (1H, d); 8,16 (1H, d); 7,95 (1H, d); 7,48 (1H, d); 7,32 (1H, dd); 7,14-7,27 (2H, m); 6,47 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,70-5,79 (1H, m); 4,79 (1H, t); 3,76-3,93 (2H, m); 3,62-3,71 (2H, m); 3,61 (3H, s).

ПРИМЕР 305: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(6-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанона

1-(6-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(гидроксиметил)-5-метоксифенил)амино)-2-(пиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-6-фтор-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,263 г, 0,999 ммоль) и раствора (3-метокси-5-((пиридин-3-илметилен)амино)фенил)метанола (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 4 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 12%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением метанола (10%) в дихлорметане в качестве элюента получали 0,029 г (7%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 406 (M+H). ESI/APCI(-): 404 (M-H).

ПРИМЕР 306: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((2-фтор-3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-

индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 3,5-диметоксианилина (0,200 г, 1,306 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли *N*-фтор-2,4,6-триметилпиридиний трифлат (0,377 г, 1,303 ммоль) и реакционную смесь нагревали при 100°C всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,068 г (30%) 2-фтор-3,5-диметоксианилина в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 172 (M+Na). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 5,94 (1H, dd); 5,89 (1H, dd); 3,73 (3H, s); 3,63 (3H, s).

Стадия 2: 2-((2-Фтор-3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре C из 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,120 г, 0,382 ммоль), 2-фтор-3,5-диметоксианилина (0,065 г, 0,382 ммоль) и триэтиламина (0,106 мл, 0,764 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин и при 120°C в течение 10 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,058 г (37%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 405 (M+H). ESI/APCI(-): 403 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,20 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,62 (2H, d); 7,47 (1H, d); 7,24-7,34 (2H, m); 7,13-7,23 (3H, m); 6,21 (1H, d); 6,13 (1H, dd); 5,98 (1H, dd); 5,72-5,81 (1H, m); 3,75 (3H, s); 3,63 (3H, s).

ПРИМЕР 307: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: Смесь 2-(6-метилпиридин-3-ил)уксусной кислоты (0,150 г, 0,992 ммоль) в уксусном ангидриде (0,094 мл, 0,996 ммоль) облучали при 85°C в течение 1 ч в микроволновой печи. Добавляли 1*H*-индол (0,116 г, 0,990 ммоль), и реакционную смесь облучали при 85°C в течение 60 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 М раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 7%) в дихлорметане получали 0,057 г (23%) 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 251 (M+H). ESI/APCI (-):

249 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона (0,084 г, 0,336 ммоль) в THF (5 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,145 г, 0,386 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане получали 0,039 г (35%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 329, 331 (M+H). ESI/APCI(-): 327, 329 (M-H).

Стадия 3: Смесь 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона (0,038 г, 0,115 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,036 г, 0,235 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,020 г (43%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(6-метилпиридин-3-ил)этанона в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).

ПРИМЕР 308: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

К раствору 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,050 г, 0,159 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли 4,6-диметоксипиримидин-2-амин (0,123 г, 0,793 ммоль), и смесь облучали при 130°C в течение 20 мин в микроволновой печи. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 70%) в гептане. Дополнительной очисткой твердофазным экстрагированием на C18-колонке для обращенно-фазовой хроматографии с применением градиента ацетонитрила (30% - 100%) в воде получали 0,010 г (16%) 2-((4,6-диметоксипиримидин-2-ил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона. ESI/APCI(+): 389 (M+H). ESI/APCI(-): 387 (M-H).

ПРИМЕР 309: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*орто*-толил)этанона

Стадия 1: 3-Метокси-*N*-(2-метилбензилиден)анилин получали количественно согласно общей процедуре I из 2-метилбензальдегида (0,116 мл, 1,003 ммоль) и 3-метоксианилина (0,112 мл, 1,001 ммоль). ESI/APCI(+): 226 (M+H).

Стадия 2: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-(*орто*-толил)этанон получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,245 г, 0,999 ммоль) и раствора 3-метокси-*N*-(2-метилбензилиден)анилина (1,001 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,056 г (15%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 371 (M+H). ESI/APCI(-): 369 (M-H).

ПРИМЕР 310: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: 2-(4-Фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре O из раствора 1*H*-индола (0,234 г, 1,997 ммоль) в дихлорметане (10 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (3,000 мл, 3,000 ммоль) и раствора 2-(4-фторфенил)ацетилхлорида (0,411 мл, 3,001 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 80%) в гептане получали 0,324 г (64%) желаемого продукта. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона (0,320 г, 1,263 ммоль) в THF (8,5 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,522 г, 1,389 ммоль) в THF (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 80%) в гептане получали в количественном отношении желаемый продукт в виде неочищенного коричневого твердого вещества. ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

Стадия 3: 2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре C из 2-бром-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона (0,200 г, 0,602 ммоль), 3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксианилина (0,200 г, 0,836 ммоль) и триэтиламина (0,168 мл, 1,212 ммоль) в ацетонитриле (1 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане получали 0,153 г (52%) желаемого

соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

ПРИМЕР 311: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона

2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон (0,150 г, 0,306 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (3,000 мл, 12,00 ммоль) с перемешиванием при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 0,052 г (39%) 2-(4-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИМЕР 312: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 5-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из (1*H*-индол-5-ил)метанола (1,000 г, 6,785 ммоль), DBU (1,520 мл, 10,18 ммоль) и TBDMSCl (2,250 г, 14,93 ммоль) в THF (25 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (5% - 50%) в гептане получали 1,540 г (86%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества.

Стадия 2: 1-(5-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола (0,700 г, 2,675 ммоль), пиридина (0,210 мл, 2,602 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (0,386 мл, 2,678 ммоль) в толуоле (2 мл). Полученный после экстрагирования остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 100%) в гептане с получением 0,550 г (50%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 3: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(5-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 1-(5-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона (0,300 г, 0,724 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (1,110 г, 7,246 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), облучаемых в микроволновой печи при 130°C в течение 30 мин. Остаток очищали

флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,019 г (5%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,08 (1H, br s); 8,87 (1H, s); 8,15 (1H, s); 7,64 (2H, d); 7,41 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,12-7,24 (2H, m); 6,33 (1H, d); 5,98-6,15 (3H, m); 5,73 (1H, s); 5,11 (1H, t); 4,56 (2H, d); 3,63 (6H, s).

ПРИМЕР 313: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(4-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 4-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из (1*H*-индол-4-ил)метанола (1,000 г, 6,785 ммоль), DBU (1,520 мл, 10,18 ммоль) и TBDMSCl (2,250 г, 14,93 ммоль) в THF (25 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (15% - 70%) в гептане получали 1,650 г (93%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества.

Стадия 2: К раствору 4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола (1,000 г, 3,825 ммоль) и пиридина (0,300 мл, 3,717 ммоль) в толуоле (10 мл), нагреваемых при 55°C, по каплям добавляли α-хлорфенилацетилхлорид (0,552 мл, 3,825 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 55°C в течение 1 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду и метанол. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,648 г (41%) 1-(4-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона в виде коричневого масла и 0,317 г (28%) 2-хлор-1-(4-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона.

Стадия 3: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(4-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-хлор-1-(4-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,150 г, 0,500 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,767 г, 5,007 ммоль) в ацетонитриле (3 мл), облучаемых в микроволновой печи при 130°C в течение 15 мин. Остаток очищали флеш-

хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,028 г (14%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,24 (1H, br s); 8,96 (1H, s); 7,60 (3H, d); 7,25-7,43 (4H, m); 7,20 (2H, m); 6,36 (1H, d); 6,17 (1H, d); 6,08 (2H, s); 4,94-5,15 (2H, m); 4,65 (1H, dd); 3,64 (6H, s).

ПРИМЕР 314: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К смеси 1*H*-индол-5-карбоксальдегида (4,790 г, 33,00 ммоль) и карбоната калия (11,40 г, 82,48 ммоль) в THF (90 мл) добавляли метилдиэтилфосфоноацетат (8,700 мл, 47,40 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 24 ч и концентрировали под сниженным давлением. Остаток поглощали водой, 1 н раствором хлорводородной кислотой и диэтиловым эфиром. Оранжевый осадок фильтровали. Фазы фильтрата разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане получали 2,350 г (35%) метил-3-(1*H*-индол-5-ил)акрилата в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(-): 200 (M-H). ^{1}НЯМР (DMSO-d_6) δ 8,32 (1H, br s); 7,85 (1H, d); 7,81 (1H, s); 7,43 (1H, dd); 7,38 (1H, d); 7,24 (1H, t); 6,59 (1H, br s); 6,42 (1H, d); 3,81 (3H, s).

Стадия 2: К раствору метил-3-(1*H*-индол-5-ил)акрилата (2,000 г, 9,939 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли 10% палладий на угле (0,530 г, 0,489 ммоль). Суспензию перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода в течение 24 ч. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целлита, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением с получением 1,820 г (90%) метил-3-(1*H*-индол-5-ил)пропаноата в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Стадия 3: К раствору метил-3-(1*H*-индол-5-ил)пропаноата (1,820 г, 8,955 ммоль) в смеси THF (30 мл) и этанола (7,5 мл) добавляли 4 М раствор боргидрида лития в THF (5,000 мл, 20,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. После охлаждения до 0°C реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над сульфатом магния и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента

этилацетата (0% - 40%) в гептане получали 1,400 г (89%) 3-(1*H*-индол-5-ил)пропан-1-ола в виде бесцветного масла. ESI/APCI(+): 176 (M+H).

Стадия 4: 5-(3-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из 3-(1*H*-индол-5-ил)пропан-1-ола (0,200 г, 1,141 ммоль), DBU (0,255 мл, 1,708 ммоль) и TBDMSCl (0,378 г, 2,508 ммоль) в THF (4 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента дихлорметана (15% - 70%) в гептане получали 0,313 г (95%) желаемого соединения в виде масла. ESI/APCI(+): 290 (M+H).

Стадия 5: К раствору 5-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индола (0,310 г, 1,071 ммоль) в дихлорметане (4 мл), охлажденному до 0°C, добавляли 1 М раствор диэтилалюминий хлорида в THF (1,630 мл, 1,630 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, и по каплям добавляли раствор фенилацетилхлорида (0,214 мл, 1,606 ммоль) в дихлорметане (4 мл). Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакцию гасили добавлением смеси воды и насыщенного раствора бикарбоната натрия. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 100%) в гептане получали 0,071 г (23%) 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na). ESI/APCI(-): 292 (M-H).

Стадия 6: 2-Бром-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,088 г, 0,300 ммоль) в THF (2,5 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,124 г, 0,330 ммоль) в THF (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре всю ночь. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане получали 0,096 г (86%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H); 394, 396 (M+Na). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Стадия 7: Смесь 2-бром-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,269 ммоль), 3,5-диметоксианилина (0,205 г, 1,345 ммоль) и триэтиламина (0,075 мл, 0,541 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Добавляли 1 н раствор хлорводородной кислоты, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу

концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане получали 0,071 г (59%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 445 (M+Na). ESI/APCI(-): 443 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,06 (1H, br s); 8,86 (1H, br s); 8,01 (1H, s); 7,65 (2H, d); 7,38 (1H, d); 7,31 (2H, t); 7,16-7,25 (1H, m); 7,08 (1H, d); 6,32 (1H, br s); 6,06 (3H, br s); 5,74 (1H, br s); 4,45 (1H, br s); 3,63 (6H, s); 3,43 (2H, m); 2,69 (2H, t); 1,65-1,85 (2H, m).

ПРИМЕР 315: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 1-(5-Фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре O из раствора 5-фтор-1*H*-индола (0,680 г, 5,032 ммоль) в дихлорметане (20 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (7,600 мл, 7,600 ммоль) и раствора фенилацетилхлорида (1,000 мл, 7,504 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Очисткой осаждением из этилацетата получали 0,820 г (64%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,800 г, 3,159 ммоль) в THF (22 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (1,310 г, 3,485 ммоль) в THF (25 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 70%) в гептане получали 1,040 г (99%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI (-): 330, 332 (M-H).

Стадия 3: Раствор 2-бром-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,301 ммоль), 3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксианилина (0,075 г, 0,313 ммоль) и триэтиламина (0,085 мл, 0,610 ммоль) в ацетонитриле (0,45 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 7 суток. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане получали 0,101 г (68%) 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде масла. ESI/APCI(+): 491 (M+H). ESI/APCI(-): 489 (M-H).

ПРИМЕР 316: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона

2-((3-(2-*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (0,101 г, 0,206 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (2,000 мл, 8,000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч и концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и 1 М раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане получали 0,060 г (67%) 1-(5-фтор-1*H*-индол-3-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанона в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI (-): 433 (M-H).

ПРИМЕР 317: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((4-фтор-3-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Раствор 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,048 г, 0,153 ммоль), 4-фтор-3-метоксианилина (0,026 г, 0,184 ммоль) и триэтиламина (0,030 мл, 0,215 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) перемешивали при 50°C в течение 16 ч и при комнатной температуре в течение 96 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 40%) в гептане получали 0,054 г (94%) 2-((4-фтор-3-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевой пены. ESI/APCI(+): 375 (M+H). ESI/APCI(-): 373 (M-H).

ПРИМЕР 318: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(4-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 1*H*-индол-4-карбальдегида (1,000 г, 6,889 ммоль) и метил-2-(диэтоксифосфорил)ацетата (1,511 мл, 8,268 ммоль) в THF (15 мл) добавляли карбонат калия (2,380 г, 17,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между диэтиловым эфиром и водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 60%) в гептане получали 1,059 г (76%) метил-3-(1*H*-индол-4-ил)акрилата в виде масла. ESI/APCI(-): 200 (M-H).

Стадия 2: К раствору метил-3-(1*H*-индол-4-ил)акрилата (1,059 г, 5,263 ммоль) в

метаноле добавляли 10% палладий на угле (0,560 г, 5,262 ммоль). Суспензию перемешивали в атмосфере водорода при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь фильтровали через прокладку целита. Твердое вещество промывали этанолом, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 60%) в гептане получали 0,936 г (88%) метил-3-(1*H*-индол-4-ил)пропаноата. ESI/APCI(+): 204 (M+H).

Стадия 3: К раствору метил-3-(1*H*-индол-4-ил)пропаноата (0,935 г, 4,601 ммоль) в смеси THF (15 мл) и этанола (4 мл) добавляли боргидрид лития (0,230 г, 10,58 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,730 г (91%) 3-(1*H*-индол-4-ил)пропан-1-ола в виде молочного масла. ESI/APCI(+): 176 (M+H). ESI/APCI(-): 174 (M-H).

Стадия 4: 4-(3-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из 3-(1*H*-индол-4-ил)пропан-1-ола (0,300 г, 1,712 ммоль), TBDMSCl (0,568 г, 3,769 ммоль) и DBU (0,387 мл, 2,568 ммоль) в THF (6 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 60%) в гептане получали 0,388 г (78%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 290 (M+H). ESI/APCI(-): 288 (M-H).

Стадия 5: 1-(4-(3-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре O из раствора 4-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индола (0,385 г, 1,330 ммоль) в дихлорметане (7 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (1,995 мл, 1,995 ммоль) и фенилацетилхлорида (0,266 мл, 1,996 ммоль). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 60%) в гептане получали 0,090 г (17%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 408 (M+H); 430 (M+Na). ESI/APCI(-): 406 (M-H).

Стадия 6: 2-Бром-1-(4-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(4-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,090 г, 0,221 ммоль) в THF (2 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,091 г, 0,243 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при

комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 100%) в гептане получали 0,040 г (49%) желаемого продукта. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H). ESI/APCI(-): 370, 372 (M-H).

Стадия 7: К раствору 2-бром-1-(4-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,040 г, 0,107 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл) добавляли 3,5-диметоксианилин (0,049 г, 0,322 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением, и остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 80%) в гептане. Дополнительной очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,009 г (18%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(4-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого аморфного твердого вещества. ESI/APCI(+): 445 (M+H). ESI/APCI(-): 443 (M-H).

ПРИМЕР 319: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: 2-(1*H*-Индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре Q из 2-(1*H*-индол-7-ил)этанола (0,200 г, 1,241 ммоль), DMAP (0,310 г, 2,537 ммоль) и уксусного ангидрида (0,310 мл, 3,285 ммоль) в дихлорметане (30 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 80%) в гептане получали 0,218 г (86%) желаемого продукта в виде бесцветного масла. ESI/APCI(+): 204 (M+H); 226 (M+Na). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,11 (1H, br s); 7,41 (1H, m); 7,33 (1H, t); 6,93 (2H, m); 6,43 (1H, m); 4,29 (2H, t); 3,16 (2H, t); 1,97 (3H, s).

Стадия 2: К раствору 2-(1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,118 г, 0,581 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли карбонат цезия (0,483 г, 2,965 ммоль) и метилйодид (0,055 мл, 1,767 ммоль). Через 7 ч при комнатной температуре снова добавляли карбонат цезия (0,483 г, 2,965 ммоль) и метилйодид (0,055 мл, 1,767 ммоль). Реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 60%) в гептане получали 0,094 г (75%) 2-(1-метил-1*H*-индол-7-ил)этилацетата в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 218 (M+H); 240 (M+Na). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 7,44 (1H, m); 7,24 (1H, t); 6,95 (2H, m); 6,40 (1H, m); 4,30 (2H, t); 4,04 (3H, s); 3,38 (2H, t); 2,02 (3H, s).

Стадия 3: 2-(1-Метил-3-(2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре O из раствора 2-(1-метил-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,094 г, 0,433 ммоль) в дихлорметане (2,2 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (0,750 мл, 0,750 ммоль) и раствора фенилацетилхлорида (0,098 мл, 0,735 ммоль) в дихлорметане (2,2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 80%) в гептане получали 0,071 г (49%) желаемого продукта в виде пурпурного порошка. ESI/APCI(+): 336 (M+H); 358 (M+Na). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,53 (1H, m); 8,15 (1H, d); 7,1-7,4 (7H, m); 4,31 (2H, t); 4,15 (3H, s); 4,11 (2H, s); 3,40 (2H, t); 2,00 (3H, s).

Стадия 4: К суспензии 2-(1-метил-3-(2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,090 г, 0,268 ммоль) в смеси диоксана (1,4 мл) и воды (1,4 мл) добавляли 1 н раствор оксида лития. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали 1 н раствором хлорводородной кислоты, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,069 г (88%) 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белой пены. ESI/APCI(+): 294 (M+H); 316 (M+Na).

Стадия 4: 2-Бром-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,069 г, 0,235 ммоль) в THF (2,9 мл) и раствора фенилтриметиламмоний трибромида (0,131 г, 0,348 ммоль) в THF (3,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,057 г (65%) желаемого продукта в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 372, 374 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,62 (1H, m); 8,12 (1H, d); 7,67 (2H, m); 7,35 (3H, m); 7,16 (1H, m); 7,08 (1H, m); 6,70 (1H, s); 4,11 (3H, s); 3,67 (2H, t); 3,19 (2H, t).

Стадия 5: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,052 г, 0,140 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,216 г, 1,410 ммоль) в ацетонитриле (0,8 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 10 мин. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в

дихлорметане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (40% - 95%) в гептане получали 0,042 г (68%) желаемого продукта в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 445 (M+H); 467 (M+Na). ESI/APCI(-): 443 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,85 (1H, s); 8,09 (1H, d); 7,62 (2H, m); 7,29 (2H, m); 7,0-7,2 (3H, m); 6,34 (1H, d); 6,01 (1H, s); 5,96 (2H, d); 5,72 (1H, s); 4,80 (1H, t); 4,15 (3H, s); 3,68 (2H, q); 3,61 (6H, s); 3,20 (2H, m).

ПРИМЕР 320: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-гидрокси-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Смесь 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,065 г, 0,207 ммоль), 3-амино-5-метоксифенола (0,115 г, 0,828 ммоль) и триэтиламина (0,058 мл, 0,418 ммоль) в ацетонитриле (0,75 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч. Добавляли 1 н раствор хлорводородной кислоты, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70 %) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 20%) в дихлорметане получали 0,033 г (43%) 2-((3-гидрокси-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 373 (M+H). ESI/APCI(-): 371 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,12 (1H, br s); 8,93 (1H, br s); 8,85 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,61 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,24-7,35 (2H, m); 7,19 (3H, m); 6,17 (1H, d); 6,00 (1H, d); 5,90 (1H, s); 5,84 (1H, s); 5,58 (1H, s); 3,56 (3H, s).

ПРИМЕР 321: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона

Стадия 1: К раствору 3-ацетилиндола (2,000 г, 12,56 ммоль) в DMF (26 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порционно гидрид натрия (60% дисперсия в минеральном масле; 0,552 г, 13,80 ммоль). Через 10 мин при 0°C добавляли метилйодид (0,939 мл, 15,08 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 23 ч. Реакционную смесь выливали в смесь лед/вода и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 50%) в гептане получали 1,732 г (80%) 1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)этанона в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 174 (M+H); 196 (M+Na).

Стадия 2: Смесь трис(дибензилиденацетон)дипалладия (0,030 г, 0,033 ммоль),

(±) 2,2'-бис(дифенилфосфино)бинафтила (0,051 г, 0,082 ммоль) и *трет*-бутоксида натрия (0,211 г, 2,300 ммоль) в THF (3,9 мл) дегазировали в течение 15 мин при помощи аргона. Добавляли 1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)этанон (0,200 г, 1,155 ммоль), 3-бромпиридин (0,094 мл, 0,862 ммоль) и THF (1,9 мл). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение 39 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой. Органическую фазу промывали 1 н раствором хлорводородной кислоты. Водную фазу превращали в основание при помощи 2 н раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,093 г (39%) 1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона. ESI/APCI(+): 251 (M+H); 273 (M+Na). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,60 (1H, s); 8,55 (1H, d); 8,44 (1H, dd); 8,17 (1H, d); 7,74 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,2-7,35 (3H, m); 4,20 (2H, s); 3,91 (3H, s).

Стадия 3: К раствору 1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона (0,051 г, 0,204 ммоль) в THF (5 мл) добавляли пиридиний трибромид (0,130 г, 0,406 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч. Добавляли 3,5-диметоксианилин (0,312 г, 2,037 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 90%) в гептане получали 0,043 г (53%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиридин-3-ил)этанона в виде желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 402 (M+H); 424 (M+Na). ESI/APCI(-): 400 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 9,02 (1H, s); 8,94 (1H, d); 8,46 (1H, dd); 8,22 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,62 (1H, d); 7,27-7,41 (3H, m); 6,55 (1H, d); 6,14 (1H, d); 6,10 (2H, d); 5,80 (1H, s); 3,97 (3H, s); 3,68 (6H, s).

ПРИМЕР 322: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(3-гидроксипропокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К смеси 3-амино-5-метоксифенола (1,000 г, 7,186 ммоль) и карбоната

цезия (4,680 г, 14,37 ммоль) в DMF (24 мл) добавляли 3-бромпропан-1-ол (1,100 г, 7,914 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 20 ч. После охлаждения до 0°C добавляли насыщенный раствор бикарбоната натрия, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 100%) в гептане получали 0,758 г (53%) 3-(3-амино-5-метоксифенокси)пропан-1-ола в виде масла. ESI/APCI(+): 198 (M+H).

Стадия 2: Смесь 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,100 г, 0,318 ммоль), 3-(3-амино-5-метоксифенокси)пропан-1-ола (0,063 г, 0,319 ммоль) и триэтиламина (0,088 мл, 0,635 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Снова добавляли 3-(3-амино-5-метоксифенокси)пропан-1-ол (0,063 г, 0,319 ммоль) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 2 суток. Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 н раствором хлорводородной кислоты. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,036 г (26%) 2-((3-(3-гидроксипропокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (1H, br s); 8,90 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,07-7,36 (5H, m); 6,32 (1H, d); 5,93-6,15 (3H, m); 5,71 (1H, s); 4,51 (1H, t); 3,89 (2H, t); 3,61 (3H, s); 3,51 (2H, m); 1,78 (2H, m).

ПРИМЕР 323: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: Раствор (1*H*-индол-7-ил)метанола (0,251 г, 1,705 ммоль), имидазола (0,287 г, 4,216 ммоль) и TBDMSCl (0,300 г, 1,990 ммоль) в THF (8 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Твердое вещество фильтровали, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 10%) в гептане получали 0,344 г (77%) 7-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола в виде бесцветного масла. ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,83 (1H, s); 7,35 (1H, d); 7,23 (1H, t); 7,01 (1H, d); 6,89 (1H, t); 6,35 (1H, dd); 4,91 (2H, s); 0,83 (9H, s); 0,00 (6H, s).

Стадия 2: 1-(7-(((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-

2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре A из 7-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индола (0,173 г, 0,662 ммоль), пиридина (0,060 мл, 0,742 ммоль) и α-хлорфенилацетилхлорида (0,095 мл, 0,662 ммоль) в толуоле (1,5 мл). Полученный после экстрагирования остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 25%) в гептане с получением 0,060 г (22%) желаемого соединения в виде красно-коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 414, 416 (M+H). ESI/APCI(-): 412, 414 (M-H).

Стадия 3: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(7-(гидроксиметил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 1-(7-(((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)метил)-1*H*-индол-3-ил)-2-хлор-2-фенилэтанона (0,060 г, 0,145 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,220 г, 1,436 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых при 100°C в течение 15 мин и при 150°C в течение 15 мин. Очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,006 г (10%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 417 (M+H). ESI/APCI(-): 415 (M-H).

ПРИМЕР 324: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата

Стадия 1: 2-(3-Формил-1*H*-индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре R из раствора оксалилхлорида (0,806 мл, 9,207 ммоль) в дихлорметане (30 мл), DMF (0,773 мл, 9,984 ммоль) и раствора 2-(1*H*-индол-7-ил)этилацетата (1,560 г, 7,676 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Остаток, получаемый после концентрирования органической фазы под сниженным давлением, сушили с получением неочищенного 2-(3-формил-1*H*-индол-7-ил)этилацетата в виде бежевого твердого вещества, которое использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 232 (M+H). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

Стадия 2: *трет*-Бутил-7-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 2-(3-формил-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (1,776 г, 7,680 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (2,011 г, 9,214 ммоль) и DMAP (0,094 г, 0,768 ммоль) в ацетонитриле (40 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 60%) в гептане получали 1,770 г (70%) желаемого соединения в виде желтого твердого соединения.

Стадия 3: 2-(3-(2-((5-Метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,120 г, 0,445 ммоль) и триэтиламина

(0,090 мл, 0,646 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-7-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,273 г, 0,824 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метоксипиридин-3-амина (0,857 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 72 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане получали 0,148 г (41%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

ПРИМЕР 325: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(7-(2-Гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,148 г, 0,334 ммоль) в смеси THF (2 мл) и метанола (2 мл) и карбоната калия (0,095 г, 0,689 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 6%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,037 г (28%) желаемого соединения в виде коричневого порошка. ESI/APCI(+): 402 (M+H).

ПРИМЕР 326: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 1-(7-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,178 г, 0,452 ммоль) в дихлорметане (7 мл) добавляли 4 н раствор хлорида водорода в диоксане (1,600 мл, 6,400 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали водой. Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (40% - 80%) в гептане получали 0,102 г (81%) 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона. ESI/APCI(+): 280 (M+H); 302 (M+Na). ESI/APCI(-): 278 (M-H).

Стадия 2: К суспензии 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,102 г, 0,365 ммоль) в дихлорметане (4,9 мл) добавляли триэтиламин (0,074 мл, 0,534 ммоль) и мезилхлорид (0,032 мл, 0,413 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 ч. Постепенно в течение 4 суток добавляли 2 н раствор диметиламина в THF (2,100 мл, 4,200 ммоль) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь частично концентрировали под сниженным давлением с

удалением дихлорметана. Добавляли 2 н раствор диметиламина в THF (1,000 мл, 2,000 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 6 ч. Добавляли 2 н раствор диметиламина в THF (1,000 мл, 2,000 ммоль), и реакционную смесь перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали несколько раз 2 н раствором хлорводородной кислоты. Кислотные водные фазы объединяли, превращали в основание при помощи 2 н раствора гидроксида натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением 0,064 г (57%) 1-(7-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде оранжевого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 307 (M+H); 329 (M+Na). ESI/APCI(-): 305 (M-H).

Стадия 3: К раствору 1-(7-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,063 г, 0,206 ммоль) в THF (2,5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли раствор фенилтриметиламмоний трибромида (0,110 г, 0,292 ммоль) в THF (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли 3,5-диметоксианилин (0,154 г, 1,005 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Добавляли 3,5-диметоксианилин (0,051 г, 0,553 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 65 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (2% - 10%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ТСХ с применением метанола (10%) в дихлорметане в качестве элюента получали 0,029 г (31%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,24 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,04 (1H, d); 7,64 (2H, m); 7,29 (1H, t); 7,05-7,2 (4H, m); 6,34 (1H, d); 6,10 (1H, d); 6,06 (2H, d); 5,72 (1H, s); 3,68 (6H, s); 3,08 (2H, m); 2,79 (2H, m); 2,43 (6H, m).

ПРИМЕР 327: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-гидроксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Суспензию 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,098 г, 0,312 ммоль) и 3-аминофенола (0,068 г, 0,623 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (0% - 50%) в гептане получали 0,065 г (61%) 2-((3-гидроксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 343 (M+H). ESI/APCI(-): 341 (M-H).

ПРИМЕР 328: ПОЛУЧЕНИЕ этил-4-(3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-5-метоксифенокси)бутаноата

Стадия 1: К раствору 3-амино-5-метоксифенола (0,500 г, 3,593 ммоль) в THF (10 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (0,863 г, 3,954 ммоль) в THF (2 мл). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником всю ночь. После охлаждения до комнатной температуры реакционную смесь разбавляли этилацетатом и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 0,427 г (50%) *трет*-бутил-(3-гидрокси-5-метоксифенил)карбамата в виде масла. ESI/APCI(+): 240 (M+H).

Стадия 2: Смесь *трет*-бутил-(3-гидрокси-5-метоксифенил)карбамата (0,200 г, 0,836 ммоль), карбоната калия (0,231 г, 1,671 ммоль), этил-4-бромбутирата (0,245 г, 1,256 ммоль) и йодида калия (0,014 г, 0,084 ммоль) в ацетоне (5 мл) перемешивали при 60°C в течение 65 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли воду, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 40%) в гептане получали 0,189 г (64%) этил-4-(3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-5-метоксифенокси)бутаноата в виде масла. ESI/APCI(+): 354 (M+H); 376 (M+Na).

Стадия 3: Этил-4-(3-((трет-бутоксикарбонил)амино)-5-метоксифенокси)бутаноат (0,104 г, 0,294 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (3,000 мл, 12,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Реакционную смесь частично концентрировали. Остаток разделяли между этилацетатом и насыщенным раствором бикарбоната натрия. Фазы разделяли. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-

хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 0,054 г (72%) этил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)бутаноата в виде оранжевого масла.

Стадия 3: Этил-4-(3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-5-метоксифенокси)бутаноат получали согласно общей процедуре C из 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,102 г, 0,324 ммоль), этил-4-(3-амино-5-метоксифенокси)бутаноата (0,082 г, 0,324 ммоль) и триэтиламина (0,090 мл, 0,647 ммоль) в ацетонитриле (2 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 20 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане с последующим осаждением из диэтилового эфира получали 0,057 г (36%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H).

ПРИМЕР 329: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона

Стадия 1: 1-(1*H*-Индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанон получали согласно общей процедуре O из раствора 1*H*-индола (0,350 г, 2,988 ммоль) в дихлорметане(15 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (3,880 мл, 3,880 ммоль) и раствора 2-(*пара*-толил)ацетилхлорида (0,655 г, 3,884 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Полученный после экстрагирования остаток очищали осаждением из дихлорметана с получением 0,417 г (56%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 250 (M+H). ESI/APCI(-): 248 (M-H)

Стадия 2: 2-Бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона (0,417 г, 1,673 ммоль) в THF (11 мл) и фенилтриметиламмоний трибромида (0,692 г, 1,840 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 80%) в гептане получали 0,642 г неочищенного 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона в виде розового твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 328, 330 (M+H). ESI/APCI(-): 326, 328 (M-H)

Стадия 3: 2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанон получали согласно общей процедуре C из 2-бром-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона (0,075 г, 0,228 ммоль), 3-(2-(*трет*-бутокси)этокси)-5-метоксианилина (0,060 г, 0,251 ммоль) и триэтиламина (0,064 мл, 0,456 ммоль) в

ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10 - 80%) в гептане получали 0,058 г (52%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 487 (M+H). ESI/APCI(-): 485 (M-H)

ПРИМЕР 330: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона

2-((3-(2-(*трет*-Бутокси)этокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанон (0,058 г, 0,119 ммоль) растворяли в 4 н растворе хлорида водорода в диоксане (1,5 мл, 6,000 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным раствором бикарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (50% - 100%) в гептане получали 0,030 г (58%) 2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанона в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,85 (1H, s); 8,15 (1H, d); 7,40-7,56 (3H, m); 7,12-7,27 (2H, m); 7,08 (2H, d); 6,27 (1H, d); 6,03 (3H, br s); 5,70 (1H, s); 4,79 (1H, t); 3,83 (2H, d); 3,58-3,68 (5H, m); 2,20 (3H, s).

ПРИМЕР 331: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К раствору 1*H*-индол-5-карбальдегида (5,000 г, 34,45 ммоль) в THF (200 мл), охлажденному до 0°C, добавляли метилтрифенилфосфоний бромид (14,77 г, 41,33 ммоль) и раствор *трет*-бутоксида калия (5,800 г, 51,67 ммоль) в THF (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 ч. Реакционную смесь частично концентрировали под сниженным давлением. Остаток выливали в смесь лед/вода и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 3,110 г (63%) 5-винил-1*H*-индола в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 144 (M+H). ESI/APCI(-): 142 (M-H).

Стадия 2: К раствору 5-винил-1*H*-индола (2,960 г, 20,67 ммоль) в THF (100 мл) по каплям добавляли 1 М раствор комплекса борана–тетрагидрофурана в THF (20,70 мл, 20,70 ммоль), и реакционную смесь перемешивали в течение 2,5 ч.

Последовательно добавляли 10% раствор гидроксида натрия (8,240 мл, 24,83 ммоль) и 30% раствор пероксида водорода (2,350 мл, 24,83 ммоль), и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3,5 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного раствора хлорида аммония. Реакционную смесь энергично перемешивали в течение 5 мин и разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 2,310 г (66%) 2-(1*H*-индол-5-ил)этанола в виде масла. ESI/APCI(+):162 (M+H); 184 (M+Na).

Стадия 3: 5-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол получали согласно общей процедуре N из 2-(1*H*-индол-5-ил)этанола (0,464 г, 2,878 ммоль), TBDMSCl (0,954 г, 6,330 ммоль) и DBU (0,651 мл, 4,319 ммоль) в THF (10 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 16%) в гептане получали 0,582 г (73%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 276 (M+H).

Стадия 4: 1-(5-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре O из раствора 5-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индола (0,580 г, 2,106 ммоль) в дихлорметане (15 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (2,740 мл, 2,740 ммоль) и раствора фенилацетилхлорида (0,365 мл, 2,739 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 80%) в гептане получали 0,182 (22%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 394 (M+H). ESI/APCI(-): 392 (M-H)

Стадия 5: 2-Бром-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(5-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,182 г, 0,462 ммоль) в THF (3 мл) и фенилтриметиламмоний трибромида (0,191 г, 0,509 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане получали 0,083 г (50%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 358, 360 (M+H). ESI/APCI(-): 356, 358 (M-H).

Стадия 6: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,040 г, 0,112 ммоль) и 3,5-

диметоксианилина (0,086 г, 0,558 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане получали 0,032 г (65%) желаемого соединения в виде серого твердого вещества. ESI/APCI(+): 431 (M+H). ESI/APCI(-): 429 (M-H)

ПРИМЕР 332: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: 1-(7-(2-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(4-фторфенил)этанон получали согласно общей процедуре O из раствора 7-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индола (0,434 г, 1,576 ммоль) в дихлорметане (9 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (2,048 мл, 2,048 ммоль) и 2-(4-фторфенил)ацетилхлорида (0,353 г, 2,048 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане получали 0,149 г (23%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 412 (M+H). ESI/APCI(-): 410 (M-H). Также выделяли 0,137 г (29%) 2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона.

Стадия 2: 2-Бром-2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона (0,137 г, 0,461 ммоль) в THF (3 мл) и фенилтриметиламмоний трибромида (0,203 г, 0,540 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 0,097 г (56%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 376, 378 (M+H). ESI/APCI(-): 374, 376 (M-H).

Стадия 3: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона (0,050 г, 0,133 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,102 г, 0,665 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане получали 0,036 г (58%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,86 (1H, s); 8,01 (1H, d); 7,66 (2H, dd); 6,99-7,20 (4H, m); 6,35 (1H, d); 6,12 (1H, d); 6,05 (2H, d); 5,72 (1H, s); 3,69 (2H, t); 3,62 (6H, s); 3,02 (2H, t).

ПРИМЕР 333: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата

Стадия 1: 3-(1*H*-Индол-5-ил)пропилацетат получали согласно общей процедуре Q из 3-(1*H*-индол-5-ил)пропан-1-ола (1,400 г, 7,989 ммоль), DMAP (0,976 г, 8,185 ммоль) и уксусного ангидрида (1,900 мл, 20,14 ммоль) в дихлорметане (150 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением дихлорметана в качестве элюента получали 1,590 г (92%) желаемого соединения в виде бесцветного масла. ESI/APCI(+): 218 (M+H)

Стадия 2: 3-(3-Формил-1*H*-индол-5-ил)пропилацетат получали согласно общей процедуре R из раствора оксалилхлорида (0,800 мл, 9,139 ммоль) в дихлорметане (40 мл), DMF (0,750 мл, 9.687 ммоль) и раствора 3-(1*H*-индол-5-ил)пропилацетата (1,590 г, 7,318 ммоль) в дихлорметане (15 мл). Остаток, получаемый после концентрирования органической фазы под сниженным давлением, сушили с получением 1,700 г (95%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 246 (M+H). ESI/APCI(-): 244 (M-H).

Стадия 3: *трет*-Бутил-5-(3-ацетоксипропил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 3-(3-формил-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата (1,710 г, 6,931 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоксилата (1,820 г, 8,339 ммоль) и DMAP (0,090 г, 0,737 ммоль) в ацетонитриле (35 мл) с получением 2,350 г (98%) желаемого продукта в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 346 (M+H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 10,06 (1H, s); 8,63 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,98 (1H, s); 7,31 (1H, dd); 3,99 (2H, t); 2,76 (2H, t); 2,01 (3H, s); 1,92 (2H, m); 1,66 (9H, s).

Стадия 4: 3-(3-(2-((5-Метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,132 г, 0,489 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-(3-ацетоксипропил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,340 г, 0,984 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метоксипиридин-3-амина (0,980 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 72 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане получали 0,224 г (50%) желаемого соединения в виде желтого масла. ESI/APCI(+): 458 (M+H). ESI/APCI(-): 456 (M-H).

ПРИМЕР 334: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(5-(3-Гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре S из раствора 3-(3-(2-(5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата (0,224 г, 0,490 ммоль) в THF (3 мл) и метаноле (3 мл) и карбоната калия (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 7%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,072 г (35%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 416 (M+H). ESI/APCI(-): 414 (M-H)

ПРИМЕР 335: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: 2-(3-Фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре O из раствора 1*H*-индола (0,292 г, 2,492 ммоль) в дихлорметане (15 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (3,240 мл, 3,240 ммоль) и раствора 2-(3-фторфенил)ацетилхлорида (0,559 г, 3,184 ммоль) в дихлорметане (2 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 80%) в гептане получали 0,459 г (73%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 254 (M+H). ESI/APCI(-): 252 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-2-(3-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 2-(3-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона (0,459 г, 1,812 ммоль) в THF (12 мл) и фенилтриметиламмоний трибромида (0,749 г, 1,994 ммоль). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 80%) в гептане получали 0,466 г (77%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 332, 334 (M+H). ESI/APCI(-): 330, 332 (M-H).

Стадия 3: К раствору 2-бром-2-(3-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона (0,054 г, 0,164 ммоль) и триэтиламина (0,046 мл, 0,328 ммоль) в ацетонитриле (0,3 мл) добавляли 2-(3-амино-5-метоксифенокси)этанол (0,030 г, 0,164 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток и концентрировали под сниженным давлением. Остаток очищали флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (10% - 100%) в гептане. Дополнительной очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (2% - 8%) в дихлорметане получали 0,030 г (42%) 2-(3-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанона в виде желтого твердого соединения.

ESI/APCI(+): 435 (M+H). ESI/APCI(-): 433 (M-H).

ПРИМЕР 336: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата

Стадия 1: Раствор 5-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)пиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора 5-метоксипиразин-2-карбальдегида (0,130 г, 0,941 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (0,133 г, 1,071 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 16 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 245 (M+H).

Стадия 2: 2-(3-(2-(5-Метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре L из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,717 мл, 0,500 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-7-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,998 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 7%) в дихлорметане получали 0,281 г (59%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

ПРИМЕР 337: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

1-(7-(2-Гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,280 г, 0,589 ммоль) в смеси THF (4 мл) и метанола (4 мл) и карбоната калия (0,163 г, 1,178 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,084 г (33%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,76 (1H, s); 8,53 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,02 (1H, d); 7,87 (1H, d); 7,55 (1H, d); 7,04-7,19 (2H, m); 6,85 (1H, s); 6,69 (1H, d); 6,37 (1H, d); 3,86 (3H, s); 3,66-3,77 (5H, m); 3,03 (2H, t).

ПРИМЕР 338: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата

Стадия 1: Раствор 5-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)пиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-карбальдегида (0,139 г, 0,951 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (0,121 г, 0,975 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 5,5 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 253 (M+H).

Стадия 2: 2-(3-(2-((5-Метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,550 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-7-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,998 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-a]пиридин-2-илметилен)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 7%) в дихлорметане получали 0,130 г (27%) желаемого соединения в виде красного масла. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H)

ПРИМЕР 339: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

1-(7-(2-Гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,130 г, 0,269 ммоль) в THF (2 мл) и метаноле (2 мл) и карбоната калия (0,074 г, 0,538 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,053 г (44%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,05 (1H, br s); 8,77 (1H, s); 8,60 (1H, d); 8,03 (1H, d); 7,89 (1H, d); 7,59 (1H, d); 7,51 (1H, d); 7,00-7,23 (3H, m); 6,76-6,91 (2H, m); 6,55-6,68 (2H, m); 6,42 (1H, d); 4,70 (1H, br s); 3,61-3,79 (5H, m); 3,01 (2H, t).

ПРИМЕР 340: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата

Стадия 1: Раствор *N*-((5-фторпиридин-3-ил)метилен)-5-метоксипиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора 5-фторникотинальдегида (0,125 г, 0,999 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (0,124 г, 0,999 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C

в течение 4 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-(3-(2-(5-Фторпиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,500 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-7-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,998 ммоль) и раствора *N*-((5-фторпиридин-3-ил)метилен)-5-метоксипиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой осаждением из дихлорметана получали 0,254 г (55%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИМЕР 341: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(5-фторпиридин-3-ил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

2-(5-Фторпиридин-3-ил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-(5-фторпиридин-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,190 г, 0,411 ммоль) в смеси THF (3 мл) и метанола (3 мл) и карбоната калия (0,114 г, 0,822 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,074 г (43%) желаемого соединения в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 421 (M+H). ESI/APCI(-): 419 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 8,93 (1H, s); 8,79 (1H, s); 8,44 (1H, d); 8,02 (1H, d); 7,83-7,96 (2H, m); 7,55 (1H, d); 7,03-7,21 (2H, m); 6,79-6,93 (2H, m); 6,36 (1H, d); 3,65-3,79 (5H, m); 3,03 (2H, t).

ПРИМЕР 342: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата

Стадия 1: 2-(1*H*-Индол-5-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре Q из 2-(1*H*-индол-5-ил)этанола (2,310 г, 14,33 ммоль), DMAP (3,500 г, 28,66 ммоль) и уксусного ангидрида (3,500 мл, 37,26 ммоль) в дихлорметане (250 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в гептане получали 2,580 г (89%) желаемого соединения в виде масла.

Стадия 2: 2-(3-Формил-1*H*-индол-5-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре R из раствора оксалилхлорида (1,330 мл, 15,23 ммоль) в дихлорметане (8 мл), DMF (1,180 мл, 15,23 ммоль) и раствора 2-(1*H*-индол-5-ил)этилацетата (2,580 г,

12,69 ммоль) в дихлорметане (20 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (30% - 100%) в гептане получали 2,780 г (95%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 232 (M+H); 254 (M+Na). ESI/APCI(-): 230 (M-H).

Стадия 3: *трет*-Бутил-5-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилат получали согласно общей процедуре F из 2-(3-формил-1*H*-индол-5-ил)этилацетата (2,780 г, 12,02 ммоль), ди-*трет*-бутилдикарбоната (2,150 г, 14,43 ммоль) и DMAP (0,294 г, 2,406 ммоль) в ацетонитриле (50 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в гептане получали 3,940 (99%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 354 (M+Na).

Стадия 4: 2-(3-(2-((5-Метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-5-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,999 ммоль) и раствора *N*-бензилиден-5-метоксипиридин-3-амина (0,996 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,216 г (49%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 444 (M+H). ESI/APCI(-): 442 (M-H).

ПРИМЕР 343: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанона

1-(5-(2-Гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилэтанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-фенилацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата (0,216 г, 0,487 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (5 мл) и карбоната калия (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из ацетонитрила получали 0,075 г (38%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 402 (M+H). ESI/APCI(-): 400 (M-H).^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,10 (1H, br s); 8,86 (1H, s); 8,02 (1H, s); 7,85 (1H, d); 7,66 (2H, d); 7,51 (1H, d); 7,38 (1H, d); 7,26-7,35 (2H, m); 7,17-7,25 (1H, m); 7,09 (1H, d); 6,79 (1H, s); 6,68 (1H, d); 6,17 (1H, d); 4,62 (1H, t); 3,72 (3H, s); 3,54-3,66 (2H, m); 2,80 (2H, t).

ПРИМЕР 344: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата

2-(3-(2-(5-Метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-5-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,311 г (65%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

ПРИМЕР 345: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

1-(5-(2-Гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата (0,311 г, 0,654 ммоль) в THF (7,5 мл) и метаноле (7,5 мл) и карбоната калия (0,181 г, 1,210 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из ацетонитрила получали 0,165 г (58%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,10 (1H, br s); 8,75 (1H, s); 8,52 (1H, s); 8,26 (1H, s); 8,01 (1H, s); 7,86 (1H, d); 7,56 (1H, d); 7,40 (1H, d); 7,11 (1H, d); 6,84 (1H, br s); 6,68 (1H, d); 6,33 (1H, d); 4,64 (1H, t); 3,86 (3H, s); 3,74 (3H, s); 3,55-3,67 (2H, m); 2,81 (2H, t).

ПРИМЕР 346: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата

2-(3-(2-((5-Метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-5-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,999 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)пиридин-3-амина (0,999 ммоль) в

этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,218 г (45%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 484 (M+H). ESI/APCI(-): 482 (M-H).

ПРИМЕР 347: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

1-(5-(2-Гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата (0,218 г, 0,451 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (5 мл) и карбоната калия (0,124 г, 0,904 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующим осаждением из этанола получали 0,077 г (39%) желаемого соединения в виде розового твердого вещества. ESI/APCI(+): 442 (M+H). ESI/APCI(-): 440 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,95 (1H, br s); 8,68 (1H, s); 8,52 (1H, d); 7,94 (1H, s); 7,81 (1H, d); 7,52 (1H, d); 7,44 (1H, d); 7,29 (1H, d); 7,04-7,15 (1H, m); 7,01 (1H, d); 6,68-6,83 (2H, m); 6,58 (1H, s); 6,52 (1H, d); 6,31 (1H, d); 4,55 (1H, t); 3,64 (3H, s); 3,46-3,58 (2H, m); 2,72 (2H, t).

ПРИМЕР 348: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-(4-фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата

Стадия 1: Раствор *N*-(4-фторбензилиден)-5-метоксипиридин-3-амина в этаноле получали путем нагревания раствора 4-фторбензальдегида (0,120 г, 0,967 ммоль) и 5-метоксипиридин-3-амина (0,121 г, 0,975 ммоль) в этаноле (0,5 мл) при 60°C в течение 20 ч. Образование имина было количественным, и раствор использовали без дополнительной очистки.

Стадия 2: 2-(3-(2-(4-Фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1 мл), *трет*-бутил-7-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,998 ммоль) и раствора *N*-(4-фторбензилиден)-5-метоксипиридин-3-амина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C в течение 2 суток. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 7%) в дихлорметане получали 0,191 г (41%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 462 (M+H). ESI/APCI(-):

460 (M-H).

ПРИМЕР 349: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

2-(4-Фторфенил)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-(4-фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилацетата (0,190 г, 0,412 ммоль) в смеси THF (3 мл) и метанола (3 мл) и карбоната калия (0,114 г, 0,823 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 10%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 5) получали 0,038 г (22%) желаемого соединения в виде желтого порошка. ESI/APCI(+): 420 (M+H). ESI/APCI(-): 418 (M-H).

ПРИМЕР 350: ПОЛУЧЕНИЕ 4-(3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-5-метоксифенокси)бутановой кислоты

К раствору этил-4-(3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-5-метоксифенокси)бутаноата (0,050 г, 0,103 ммоль) в диоксане (3 мл) добавляли 1 н раствор гидроксида натрия (0,308 мл, 0,308 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 суток. Добавляли 1 н раствор хлорводородной кислоты, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) с последующей очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (1% - 7%) в дихлорметане получали 0,009 г (19%) 4-(3-((2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)-5-метоксифенокси)бутановой кислоты в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 459 (M+H). ESI/APCI(-): 457 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,14 (1H, br s); 8,89 (1H, s); 8,16 (1H, d); 7,63 (2H, d); 7,46 (1H, d); 7,25-7,35 (2H, m); 7,12-7,24 (3H, m); 6,31 (1H, d); 5,99-6,12 (3H, m); 5,71 (1H, s); 3,84 (2H, t); 3,61 (3H, s); 2,73 (1H, br s); 2,32 (2H, t); 1,86 (2H, m).

ПРИМЕР 351: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(3-(2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата

2-(3-(2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазолий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,070 мл, 0,505 ммоль) в этаноле (1,5 мл), *трет*-бутил-5-(2-ацетоксиэтил)-3-формил-

1*H*-индол-1-карбоксилата (0,331 г, 0,999 ммоль) и раствора 3,5-диметокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)анилина (0,999 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 70°C всю ночь. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане получали 0,250 г (50%) желаемого соединения в виде масла. ESI/APCI(+): 513 (M+H). ESI/APCI(-): 511 (M-H).

ПРИМЕР 352: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 2-(3-(2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)этилацетата (0,250 г, 0,488 ммоль) в THF (5 мл) и метаноле (5 мл) и карбоната калия (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 70%) в дихлорметане с последующим осаждением из этанола получали 0,086 г (37%) желаемого соединения в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 471 (M+H). ESI/APCI(-): 469 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 11,99 (1H, br s); 8,74 (1H, s); 8,58 (1H, d); 8,01 (1H, s); 7,59 (1H, d); 7,36 (1H, d); 7,00-7,20 (2H, m); 6,80 (1H, t); 6,64 (1H, s); 6,26 (2H, s); 6,09 (2H, s); 5,74 (1H, s); 4,62 (1H, t); 3,62 (6H, s); 3,58 (2H, m); 2,79 (2H, t).

ПРИМЕР 353: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата

3-(3-(2-((5-Метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-(3-ацетоксипропил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,353 г, 1,022 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-илметилен)пиридин-3-амина (0,951 ммоль) в этаноле (2 мл), нагреваемых при 60°C в течение 72 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане получали 0,233 г (46%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 498 (M+H). ESI/APCI(-): 496 (M-H).

ПРИМЕР 354: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона

К раствору 3-(3-(2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-a]пиридин-

2-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата (0,233 г, 0,468 ммоль) в смеси метанола (3 мл), THF (3 мл) и воды (0,5 мл) добавляли карбонат калия (0,135 г, 0,977 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь фильтровали через целит, и фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток растворяли в этилацетате и промывали буферным раствором лимонной кислоты (pH 5). Органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 7%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 3) получали 0,040 г (19%) 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанона в виде бежевого твердого вещества. ESI/APCI(+): 456 (M+H). ESI/APCI(-): 454 (M-H).

ПРИМЕР 355: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата

3-(3-(2-(5-Метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,135 г, 0,500 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-(3-ацетоксипропил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,340 г, 0,984 ммоль) и раствора 5-метокси-*N*-((5-метоксипиразин-2-ил)метилен)пиридин-3-амина (0,941 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 48 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане получали 0,397 г (64%) желаемого соединения в виде коричневого твердого вещества. ESI/APCI(+): 490 (M+H). ESI/APCI(-): 488 (M-H).

ПРИМЕР 356: ПОЛУЧЕНИЕ 1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

1-(5-(3-Гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре S из раствора 3-(3-(2-(5-метоксипиразин-2-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата (0,297 г, 0,607 ммоль) в THF (4 мл) и метаноле (4 мл) и карбоната калия (0,171 г, 1,237 ммоль). Реакционную смесь нагреваемых при 45°C в течение 5 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 10%) в дихлорметане получали 0,090 г (33%) желаемого продукта в виде бледно-желтого твердого соединения. ESI/APCI(+): 448 (M+H).

ПРИМЕР 357: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона

Стадия 1: К суспензии 1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,089 г, 0,319 ммоль) в дихлорметане (4,3 мл) добавляли триэтиламин (0,065 мл, 0,498 ммоль) и мезилхлорид (0,028 мл, 0,468 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли воду и фазы разделяли. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением с получением в количественном отношении 2-(3-(2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилметансульфоната, который использовали без дополнительной очистки. ESI/APCI(+): 358 (M+H).

К раствору 2-(3-(2-фенилацетил)-1*H*-индол-7-ил)этилметансульфоната (0,319 ммоль) в метаноле (3,6 мл) добавляли тиометоксид натрия (0,045 г, 0,642 ммоль). Через 18 ч при комнатной температуре снова добавляли тиометоксид натрия (0,045 г, 0,642 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 8,5 ч. После добавления тиометоксида натрия (0,018 г, 0,257 ммоль) продолжали перемешивание при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь разделяли между этилацетатом и водой. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (15% - 50%) в гептане получали 0,041 г (42%) 1-(7-(2-(метилтио)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого порошка. ESI/APCI(+): 310 (M+H). ESI/APCI(-): 308 (M-H).

Стадия 2: К раствору 1-(7-(2-(метилтио)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,087 г, 0,236 ммоль) в дихлорметане (1 мл), охлажденному до 0°C, добавляли порционно 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,125 г, 0,507 ммоль). Через 2 ч при комнатной температуре добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (0,040 г, 0,174 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном и промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия. Органическую фазу промывали водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (40% - 90%) в гептане получали 0,037 г (46%) 1-(7-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде белого порошка.

ESI/APCI(+): 342 (M+H); 364 (M+Na). ESI/APCI(-): 340 (M-H).

Стадия 3: К раствору 1-(7-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона (0,037 г, 0,108 ммоль) в THF (1,3 мл), охлажденному до 0°C, добавляли раствор фенилтриметиламмоний трибромида (0,058 г, 0,154 ммоль) в THF (1,6 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4 ч. Добавляли 3,5-диметоксианилин (0,167 г, 1,090 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и перемешивали всю ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь фильтровали, и твердое вещество промывали этилацетатом. Фильтрат концентрировали под сниженным давлением. Остаток разделяли между этилацетатом и 1 н раствором хлорводородной кислоты. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали насыщенным раствором бикарбоната натрия, водой и солевым раствором, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением этилацетата (40% - 90%) в гептане получали 0,035 г (66%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанона в виде бежевого порошка. ESI/APCI(+): 493 (M+H); 515 (M+Na). ESI/APCI(-): 491 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,22 (1H, br s); 8,93 (1H, s); 8,06 (1H, t); 7,63 (2H, m); 7,26 (2H, m); 7,13-7,20 (3H, m); 6,35 (1H, d); 6,11 (1H, d); 6,06 (2H, s); 5,71 (1H, s); 3,61 (6H, s); 3,47 (2H, m); 3,33 (2H, m); 3,02 (3H, s).

ПРИМЕР 358: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: 1-(5-(3-((*трет*-Бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(4-фторфенил)этанон получали согласно общей процедуре O из раствора 5-(3-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индола (0,130 г, 0,449 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл), 1 М раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (0,584 мл, 0,584 ммоль) и раствора 2-(4-фторфенил)ацетилхлорида (0,101 г, 0,584 ммоль) в дихлорметане (1 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 100%) в гептане получали 0,042 г (22%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 426 (M+H). ESI/APCI(-): 424 (M-H).

Стадия 2: 2-Бром-2-(4-фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре P из раствора 1-(5-(3-((трет-бутилдиметилсилил)окси)пропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(4-фторфенил)этанона (0,042 г, 0,099 ммоль) в THF (1 мл) и фенилтриметиламмоний трибромида (0,045 г, 0,118 ммоль). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента

метанола (1% - 10%) в дихлорметане получали 0,020 г (52%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 390, 392 (M+H). ESI/APCI(-): 388, 390 (M-H).

Стадия 3: 2-((3,5-Диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре E из 2-бром-2-(4-фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)этанона (0,020 г, 0,051 ммоль) и 3,5-диметоксианилина (0,039 г, 0,256 ммоль) в ацетонитриле (0,5 мл), облучаемых в микроволновой печи при 100°C в течение 15 мин. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (20% - 100%) в гептане получали 0,008 г (34%) желаемого соединения в виде твердого вещества. ESI/APCI(+): 463 (M+H). ESI/APCI(-): 461 (M-H).

ПРИМЕР 359: ПОЛУЧЕНИЕ 3-(3-(2-(4-фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата

3-(3-(2-(4-Фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетат получали согласно общей процедуре K из смеси 3-бензил-5-(2-гидроксиэтил)-4-метилтиазол-3-ий хлорида (0,133 г, 0,486 ммоль) и триэтиламина (0,100 мл, 0,717 ммоль) в этаноле (0,5 мл), *трет*-бутил-5-(3-ацетоксипропил)-3-формил-1*H*-индол-1-карбоксилата (0,350 г, 1,013 ммоль) и раствора *N*-(4-фторбензилиден)-5-метоксипиридин-3-амина (0,967 ммоль) в этаноле (1 мл), нагреваемых при 60°C в течение 24 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане получали 0,193 г (40%) желаемого соединения в виде коричневого масла. ESI/APCI(+): 476 (M+H). ESI/APCI(-): 474 (M-H).

ПРИМЕР 360: ПОЛУЧЕНИЕ 2-(4-фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанона

2-(4-Фторфенил)-1-(5-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)этанон получали согласно общей процедуре S из 3-(3-(2-(4-фторфенил)-2-((5-метоксипиридин-3-ил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропилацетата (0,193 г, 0,406 ммоль) в смеси THF (3 мл) и метанола (3 мл) и карбоната калия (0,117 г, 0,847 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 45°C в течение 5 ч. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента метанола (0% - 5%) в дихлорметане с последующим осаждением из дихлорметана получали 0,027 г (15%) желаемого продукта в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 434 (M+H). ESI/APCI(-): 432 (M-H).

ПРИМЕР 361: ПОЛУЧЕНИЕ 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-

1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона

Стадия 1: 2-(4-Фторфенил)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанон получали согласно общей процедуре O из 5-(2-((*трет*-бутилдиметилсилил)окси)этил)-1*H*-индола (0,430 г, 1,561 ммоль) в дихлорметане (5 мл), 1 M раствора диэтилалюминий хлорида в гексане (0,322 мл, 0,322 ммоль) и раствора 2-(4-фторфенил)ацетилхлорида (0,322 мл, 2,351 ммоль) в дихлорметане (5 мл). Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (2% - 70%) в гептане получали 0,062 (13%) желаемого соединения. ESI/APCI(+): 298 (M+H). ESI/APCI(-): 296 (M-H).

Стадия 2: К раствору 2-(4-фторфенил)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона (0,060 г, 0,202 ммоль) в THF (2,5 мл), охлажденному до 0°C, добавляли раствор фенилтриметиламмонийтрибромида (0,106 г, 0,282 ммоль) в THF (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 5 ч. Добавляли 3,5-диметоксианилин (0,309 г, 2,021 ммоль), и реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После охлаждения до комнатной температуры добавляли 1 н раствор хлорводородной кислоты, и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу концентрировали под сниженным давлением. Очисткой флеш-хроматографией на силикагеле с применением градиента этилацетата (5% - 50%) в дихлорметане с последующей очисткой препаративной ВЭЖХ (колонка XBridge; способ 2) получали 0,025 г (28%) 2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанона в виде белого твердого вещества. ESI/APCI(+): 449 (M+H). ESI/APCI(-): 447 (M-H). ^{1}H ЯМР (DMSO-d_6) δ 12,07 (1H, br s); 8,84 (1H, d); 7,99 (1H, s); 7,59-7,72 (2H, m); 7,36 (1H, d); 7,02-7,19 (3H, m); 5,98-6,13 (3H, m); 5,74 (1H, s); 3,62 (6H, s); 3,52-3,60 (2H, m); 2,78 (2H, t).

Без ограничения далее представлены еще примеры соединений согласно настоящему изобретению, которые могут быть получены с применением описанных в настоящем документе подобных протоколов:

4-(3-((1-(4,6-диметилпиридин-3-ил)-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенил)бутановая кислота;

2-(6-(гидроксиметил)пиридин-3-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(2-(метилсульфонил)этил)фенил)амино)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-фтор-7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(тетрагидрофуран-3-ил)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-((метилсульфонил)метил)-1*H*-индол-3-ил)-

2-(тетрагидро-2*H*-пиран-4-ил)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(3-(диметиламино)пропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(3,5-диметилизоксазол-4-ил)этанон;

2-([1,2,4]триазоло[1,5-*a*]пиридин-7-ил)-1-(7-(3-аминопропил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)этанон;

2-(бензо[*d*]изоксазол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(3-гидроксипропил)-1*H*-индол-3-ил)этанон;

3-(3-(2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(5-фенилизоксазол-3-ил)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропановая кислота;

1-(5-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(5-метил-1-фенил-1*H*-пиразол-3-ил)этанон;

1-метил-4-((2-(5-(2-(метилсульфонил)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил)амино)пирролидин-2-он;

1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-((метиламино)метил)фенил)амино)-2-(3-метил-3*H*-имидазо[4,5-*b*]пиридин-2-ил)этанон;

2-(6,7-дигидро-4*H*-пирано[3,4-*d*]тиазол-2-ил)-2-((3-(2-гидроксиэтил)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)этанон;

2-((3-(2-аминоэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(1-метил-1*H*-бензо[*d*]имидазол-2-ил)этанон;

2-(бензо[*d*]тиазол-2-ил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)амино)этанон;

2-((3-(дифторметокси)фенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиразин-2-ил)этанон;

2-(3-((1-(бензо[*b*]тиофен-2-ил)-2-(1*H*-индол-3-ил)-2-оксоэтил)амино)-5-метоксифенил)уксусная кислота;

2-((3-(3-аминопропокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(тиено[2,3-*b*]пиридин-2-ил)этанон;

1-(5-(аминометил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(тиазоло[5,4-*c*]пиридин-2-ил)этанон;

1-(7-(аминометил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(тиазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил)этанон;

1-(5-(2-аминоэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(тиазоло[4,5-*b*]пиридин-2-ил)этанон;

1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-(2-(метилсульфонил)этокси)фенил)амино)-2-

(5-метил-4,5,6,7-тетрагидропиразоло[1,5-*a*]пиразин-2-ил)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-(5-метил-4,5,6,7-тетрагидротиазоло[4,5-*c*]пиридин-2-ил)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(*пара*-толил)этанон;

2-(4-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(7-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)этанон;

2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1*H*-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-(диметиламино)этил)-1*H*-индол-3-ил)-2-(4-фторфенил)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(4-фторфенил)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанон;

2-(4-фторфенил)-2-((3-(2-гидроксиэтокси)-5-метоксифенил)амино)-1-(1-метил-1*H*-индазол-3-ил)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-1-(5-(2-гидроксиэтил)-1-метил-1*H*-индазол-3-ил)-2-(пиразоло[1,5-*a*]пиридин-2-ил)этанон;

2-(4-фторфенил)-1-(1*H*-индол-3-ил)-2-((3-метокси-5-((метилсульфонил)метил)фенил)амино)этанон;

2-((3,5-диметоксифенил)амино)-2-(3-метилпиридин-2-ил)-1-(7-((метилсульфонил)метил)-1*H*-индол-3-ил)этанон и

3-(3-(2-(6-цианопиридин-2-ил)-2-((3,5-диметоксифенил)амино)ацетил)-1*H*-индол-5-ил)пропановая кислота.

Часть B

ПРИМЕР 362: ПРОТИВОВИРУСНАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ

Для вируса денге: Клетки Vero-B (5×10^4) высевали на 96-луночные планшеты. Одни сутки спустя культуральную среду заменяли на 100 мкл аналитической среды, содержащей 2× серийное разведение соединения (диапазон концентрации: 50 мкг/мл – 0,004 мкг/мл) и 100 мкл инокулума вируса денге (DENV). После 2-часового инкубационного периода клеточный монослой промывали 3 раза аналитической средой для удаления остаточного неадсорбированного вируса и культуры дополнительно инкубировали в течение 4 суток (DENV-2 NGC), 5 суток (DENV-4, штамм Dak HD 34

460) или 7 или 8 суток (DENV-1, штамм Джибути D1/H/IMTSSA/98/606 и DENV-3, штамм-прототип H87) в присутствии ингибитора. Супернатант собирали и нагрузку вирусной РНК определяли количественным ОТ-ПЦР в реальном времени. 50% эффективную концентрацию (EC_{50}), определяемую как концентрация соединения, необходимая для ингибирования репликации вирусной РНК на 50%, определяли с применением логарифмической интерполяции.

Противовирусную активность соединений в отношении DENV-2 NGC также проверяли на аденокарциномных клетках человеческого альвеолярного базального эпителия (клетках A549) с применением вышеописанного протокола с тем отличием, что высевали меньше клеток на лунку (2×10^4 клеток/лунка).

Для вируса желтой лихорадки: Клетки Vero-B (5×10^4) высевали на 96-луночные планшеты. Одни сутки спустя культуральную среду заменяли на 100 мкл аналитической среды, содержащей 2× серийное разведение соединения (диапазон концентрации: 50 мкг/мл – 0,004 мкг/мл) и 100 мкл инокулума вируса желтой лихорадки (YFV-17D). После 2-часового инкубационного периода клеточный монослой промывали 3 раза аналитической средой для удаления остаточного неадсорбированного вируса и культуры дополнительно инкубировали в течение 4 суток в присутствии ингибитора. Супернатант собирали и нагрузку вирусной РНК определяли количественным ОТ-ПЦР в реальном времени. 50% эффективную концентрацию (EC_{50}), определяемую как концентрация соединения, необходимая для ингибирования репликации вирусной РНК на 50%, определяли с применением логарифмической интерполяции.

Количественная ПЦР с обратной транскриптазой (ОТ-кПЦР)

РНК выделяли из 100 мкл (или в некоторых случаях 150 мкл) супернатанта при помощи набора NucleoSpin 96 Virus kit (Macherey-Nagel, Düren, Germany), как описано изготовителем. Последовательности праймеров TaqMan (DENV-For, DENV-Rev, YFV-For, YFV-Rev; таблица 2) и проб TaqMan (DENV-Probe и YFV-Probe; таблица 2) выбирали из неструктурного гена 3 (NS3) или NS5 соответствующих флавивирусов с применением программного обеспечения Primer Express (версия 2,0; Applied Biosystems, Lennik, Belgium). Пробу TaqMan флуоресцентно метили 6-карбоксифлюоресцеином (FAM) на 5'-конце в качестве репортерного красителя и при помощи связывающегося с малой бороздой (MGB) белка на 3'-конце в качестве гасителя (таблица 2). Одностадийную количественную ОТ-ПЦР проводили в общем объеме 25 мкл, содержащем 13,9375 мкл H_2O, 6,25 мкл мастер-микса (Eurogentec,

Seraing, Belgium), 0,375 мкл прямого праймера, 0,375 мкл обратного праймера, 1 мкл пробы, 0,0625 мкл обратной траскриптазы (Eurogentec) и 3 мкл образца. ОТ-ПЦР проводили с применением системы скоростной ПЦР в реальном времени ABI 7500 (Applied Biosystems, Branchburg, New Jersey, USA) при следующих условиях: 30 мин при 48°C и 10 мин при 95°C, затем 40 циклов по 15 с при 95°C и 1 мин при 60°C. Данные анализировали с применением программного обеспечения ABI PRISM 7500 SDS (версия 1,3,1; Applied Biosystems). Для абсолютного количественного определения составляли градуировочные кривые с применением 10-кратных разведений стандартных препаратов известных концентраций.

Таблица 2: Праймеры и пробы, используемые для ОТ-ПЦР в реальном времени.

Праймер/проба	**Последовательность (5' → 3')[a]**	**Источник[b]**	**Мишень**
DENV-For	TCGGAGCCGGAGTTTACAAA (SEQ ID N.1)	DENV 2 NGC	NS3
DENV-Rev	TCTTAACGTCCGCCCATGAT (SEQ ID N.2)		
DENV-Probe	***FAM***–ATTCCACACAATGTGGCAT–***MGB*** (SEQ ID N.3)		
DenS	GGATAGACCAGAGATCCTGCTGT (SEQ ID N.4)	DENV-1, -3, -4	NS5
DenAS1-3	CATTCCATTTTCTGGCGTTC (SEQ ID N.5)	DENV-1, -3	
DenAS4	CAATCCATCTTGCGGCGCTC (SEQ ID N.6)	DENV-4	
DEN_1-3 probe	***FAM***–CAGCATCATTCCAGGCACAG–***MGB*** (SEQ ID N.7)	DENV-1, -3	
DEN_4 probe	***FAM***–CAACATCAATCCAGGCACAG–***MGB*** (SEQ ID N.8)	DENV-4	
YFV-For	TGGCATATTCCAGTCAACCTTCT (SEQ ID N.9)	YFV-17D	NS3
YFV-Rev	GAAGCCCAAGATGGAATCAACT (SEQ ID N.10)		
YFV-Probe	***FAM***–TTCCACACAATGTGGCATG–***MGB*** (SEQ ID N.11)		

[a]Элементы репортерного красителя (FAM) и гасителя (MGB/TAMRA) обозначены жирным и курсивом.

[b]Нуклеотидную последовательность и положение праймеров и проб в пределах генома выводили из нуклеотидной последовательности DENV 2 NGC (номер доступа GenBank M29095; Irie et al., 1989), вируса денге, серотип 1, штамм Джибути D1/H/IMTSSA/98/606 (номер доступа GenBank AF298808), вируса денге, серотип 3, штамм-прототип H87 (c93130), вируса денге, серотип 4, штамм Dak HD 34 460 (только частичный, доступны неопубликованные последовательности) и YFV-17D (номер

доступа GenBank X03700; Rice et al., 1985).

Анализ цитотоксичности

Возможные цитотоксические эффекты соединений оценивали на неинфицированных покоящихся клетках Vero-B. Клетки высевали при 5×10^4 клеток/лунка на 96-луночный планшет в присутствии двукратных серийных разведений (в диапазоне от 50 мкг/мл – 0,004 мкг/мл) соединения и инкубировали в течение 4 суток. Культуральную среду удаляли и в каждую лунку добавляли 100 мкл феназинметосульфата 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-5-(3-карбоксиметоксифенил)-2-(4-сульфофенил)-2*H*-тетразолия (MTS/PMS; Promega, Leiden, The Netherlands) в PBS. После 2-часового инкубационного периода при 37ºC при 498 нм определяли оптическую плотность. Цитотоксическую активность рассчитывали с использованием следующей формулы: % жизнеспособности клетки = $100 \times (OD_{соединения}/OD_{CC})$, где $OD_{соединения}$ и OD_{CC} соответствуют оптической плотности при 498 нм неинфицированных клеточных культур, обработанных соединением, и оптической плотности неинфицированных необработанных клеточных культур, соответственно. 50% цитотоксическую концентрацию (т.е. концентрацию, которая снижает общее количество клеток на 50%; CC_{50}) рассчитывали с использованием линейной интерполяции.

Подобный протокол использовали для определения цитотоксичости на клетках A549 с тем отличием, что клетки высевали при 2×10^4 клеток/лунка.

В таблице 3 показано анти-DENV-2 активность на клетках Vero-B и цитотоксичность некоторых типичных соединений по настоящему изобретению.

Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI	Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI
CPD-001	0.08	29	380	CPD-036	0.04	14	333
CPD-002	0.01	16	2307	CPD-037	1.20	19	16
CPD-003	0.11	13	114	CPD-039	2.48	15	6
CPD-004	0.19	11	57	CPD-040	4.24	> 129	> 30
CPD-005	0.93	5	6	CPD-041	0.50	14	29
CPD-006	0.75	6	8	CPD-042	12.51	> 138	> 11
CPD-007	2.53	5	2	CPD-043	0.29	> 126	> 440
CPD-008	2.42	12	5	CPD-044	6.48	65	10
CPD-009	0.66	4	7	CPD-045	0.06	> 139	> 2183
CPD-010	0.07	18	244	CPD-046	0.65	17	26
CPD-011	1.66	23	14	CPD-047	0.42	16	39
CPD-012	0.05	14	297	CPD-048	2.09	> 115	> 54
CPD-013	0.002	9	5726	CPD-049	0.08	> 134	> 1642
CPD-014	0.02	8	354	CPD-050	2.40	87	36
CPD-015	0.02	22	1065	CPD-051	2.47	> 125	> 51
CPD-016	5.01	54	11	CPD-052	3.72	52	14
CPD-018	0.37	19	52	CPD-053	0.02	18	774
CPD-019	0.14	71	514	CPD-054	2.09	> 115	> 54
CPD-020	0.14	16	114	CPD-055	0.07	50	759
CPD-021	1.62	> 115	> 70	CPD-056	0.45	> 139	> 312
CPD-022	12.80	77	6	CPD-057	6.05	15	2
CPD-023	0.30	16	53	CPD-058	2.85	64	22
CPD-024	0.50	14	27	CPD-059	1.25	16	13
CPD-025	0.68	48	69	CPD-060	10.33	> 113	> 10
CPD-026	17.19	> 138	> 8	CPD-061	1.71	59	34
CPD-027	0.13	15	111	CPD-062	0.58	> 134	> 230
CPD-028	135.17	> 144	> 1	CPD-063	14.33	> 134	> 9
CPD-029	0.84	65	78	CPD-064	8.75	72	8
CPD-030	0.09	> 126	> 1412	CPD-065	12.10	90	7
CPD-031	50.19	> 145	> 2	CPD-066	6.32	95	15
CPD-032	55.53	> 146	> 2	CPD-067	0.04	20	546
CPD-033	9.15	71	8	CPD-068	1.32	12	9
CPD-034	46.49	> 151	> 3	CPD-069	2.13	71	33
CPD-035	2.11	14	7	CPD-070	3.27	90	27

Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI	Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI
CPD-071	60.85	135	2	CPD-109	0.53	84	159
CPD-072	6.84	68	10	CPD-110	0.58	73	127
CPD-073	2.35	76	32	CPD-111	0.44	> 115	> 263
CPD-074	0.81	77	95	CPD-112	3.27	12	4
CPD-075	1.52	102	67	CPD-113	0.49	> 112	> 232
CPD-076	3.77	115	31	CPD-114	1.10	52	48
CPD-077	0.04	13	313	CPD-115	10.58	49	5
CPD-078	11.64	109	9	CPD-116	0.14	13	88
CPD-080	0.99	> 124	> 125	CPD-117	3.57	> 133	> 37
CPD-081	10.76	50	5	CPD-118	0.01	13	943
CPD-082	61.85	109	2	CPD-119	0.03	13	372
CPD-083	0.03	26	941	CPD-120	0.02	11	674
CPD-084	0.03	> 127	> 4185	CPD-121	5.76	60	10
CPD-085	0.07	16	227	CPD-122	0.02	16	785
CPD-086	0.04	12	329	CPD-123	0.05	15	337
CPD-087	0.80	> 128	> 161	CPD-124	0.56	3	5
CPD-088	2.53	> 121	> 48	CPD-125	7.19	> 138	> 19
CPD-089	0.67	> 139	> 208	CPD-126	0.07	16	241
CPD-090	2.90	13	5	CPD-127	2.15	72	33
CPD-092	0.10	19	184	CPD-128	0.56	63	113
CPD-093	16.79	87	5	CPD-129	1.09	> 108	> 99
CPD-094	0.14	11	77	CPD-130	0.03	15	749
CPD-096	2.90	> 121	> 42	CPD-131	0.01	13	1779
CPD-097	2.32	12	5	CPD-132	0.05	12	235
CPD-098	10.69	> 121	> 11	CPD-133	0.04	19	499
CPD-099	1.76	12	7	CPD-134	0.46	49	106
CPD-100	12.03	42	3	CPD-135	40.66	> 124	> 3
CPD-101	4.90	11	2	CPD-136	0.22	> 120	> 545
CPD-102	0.62	65	105	CPD-137	0.05	> 128	> 2762
CPD-103	12.43	> 138	> 11	CPD-138	0.27	20	74
CPD-104	0.35	65	186	CPD-139	0.02	20	915
CPD-105	1.23	14	11	CPD-140	2.15	53	24
CPD-106	8.93	> 120	> 13	CPD-141	1.63	44	27
CPD-107	7.88	20	3	CPD-142	0.10	13	137

Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI	Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI
CPD-144	0.06	20	320	CPD-198	0.14	16	119
CPD-146	0.05	25	498	CPD-199	24.90	> 120	> 4
CPD-148	0.07	44	594	CPD-200	2.24	54	24
CPD-149	0.03	14	554	CPD-201	12.23	74	6
CPD-150	0.03	105	3956	CPD-202	8.33	104	12
CPD-151	0.09	> 133	> 1443	CPD-203	0.73	> 134	> 185
CPD-152	0.09	75	814	CPD-205	0.06	14	244
CPD-153	0.29	> 133	> 454	CPD-206	0.02	12	625
CPD-154	0.06	44	778	CPD-207	3.83	16	4
CPD-155	0.08	15	191	CPD-208	0.37	> 102	> 279
CPD-156	0.02	11	665	CPD-209	1.12	> 100	> 89
CPD-157	0.05	15	299	CPD-210	0.20	13	68
CPD-158	0.09	63	746	CPD-211	2.83	> 111	> 39
CPD-159	0.11	67	624	CPD-212	0.42	> 110	> 260
CPD-170	0.44	26	58	CPD-213	0.06	15	256
CPD-173	0.02	69	3693	CPD-214	0.03	16	469
CPD-174	10.07	61	6	CPD-215	0.16	14	90
CPD-179	5.30	135	26	CPD-216	0.84	> 106	> 127
CPD-180	56.97	> 145	> 2	CPD-217	0.25	11	44
CPD-181	4.22	> 122	> 28	CPD-218	2.39	13	6
CPD-182	3.01	12	4	CPD-219	0.52	86	166
CPD-183	15.20	86	6	CPD-221	29.28	80	3
CPD-184	22.42	70	3	CPD-222	0.13	> 129	> 1003
CPD-186	4.35	40	9	CPD-223	57.95	> 128	> 2
CPD-187	3.18	58	18	CPD-224	0.05	> 134	> 2622
CPD-189	0.93	> 145	> 156	CPD-225	0.38	> 134	> 357
CPD-190	1.71	11	7	CPD-226	0.07	73	1005
CPD-191	2.58	13	5	CPD-227	0.27	> 124	> 454
CPD-192	5.62	50	9	CPD-228	1.62	13	8
CPD-193	0.72	> 133	> 185	CPD-229	2.40	> 115	> 48
CPD-194	0.94	61	65	CPD-230	0.12	21	176
CPD-195	12.73	65	5	CPD-231	1.22	18	15
CPD-196	62.56	> 139	> 2	CPD-232	0.10	> 125	> 1206
CPD-197	3.30	> 139	> 42	CPD-233	0.01	11	817

Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	**SI**	Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	**SI**
CPD-234	0.05	15	319	CPD-270	0.13	> 128	> 1001
CPD-235	0.004	13	3701	CPD-272	0.47	> 124	> 263
CPD-236	0.02	69	4562	CPD-273	0.32	> 122	> 382
CPD-237	1.35	> 113	> 84	CPD-274	0.39	100	257
CPD-238	0.04	> 125	> 3548	CPD-275	9.96	> 126	> 13
CPD-239	22.65	> 125	> 6	CPD-276	2.62	23	9
CPD-240	0.11	63	578	CPD-277	0.29	16	54
CPD-241	0.04	58	1531	CPD-278	0.27	> 125	> 455
CPD-242	0.04	59	1340	CPD-279	0.18	> 124	> 682
CPD-243	1.69	13	8	CPD-280	0.78	> 139	> 179
CPD-245	0.08	16	192	CPD-281	0.21	> 128	> 612
CPD-246	0.32	16	51	CPD-282	0.26	> 128	> 490
CPD-247	0.42	15	37	CPD-283	0.17	56	323
CPD-248	0.56	15	27	CPD-284	0.62	74	120
CPD-249	0.10	53	553	CPD-285	0.04	50	1327
CPD-250	0.22	15	65	CPD-286	1.05	> 126	> 120
CPD-251	0.07	14	195	CPD-287	0.44	> 132	> 303
CPD-252	0.48	68	140	CPD-288	0.12	77	620
CPD-254	0.02	13	743	CPD-289	0.06	68	1150
CPD-255	0.04	63	1535	CPD-290	0.88	> 125	> 142
CPD-256	0.19	83	433	CPD-291	0.06	53	872
CPD-257	0.45	17	37	CPD-292	0.06	68	1043
CPD-258	1.47	72	49	CPD-293	0.001	65	50498
CPD-259	0.54	14	26	CPD-294	0.02	41	2598
CPD-260	0.08	> 126	> 1681	CPD-295	0.03	18	679
CPD-261	0.39	15	40	CPD-296	0.05	31	605
CPD-262	0.06	71	1099	CPD-297	0.03	22	668
CPD-263	2.18	13	6	CPD-298	0.42	> 116	> 278
CPD-264	0.51	> 124	> 244	CPD-299	0.02	62	3136
CPD-265	0.02	> 124	> 5616	CPD-300	1.29	50	39
CPD-266	0.06	> 124	> 2222	CPD-301	0.08	89	1097
CPD-267	1.30	79	61	CPD-302	0.65	15	23
CPD-268	0.46	15	34	CPD-303	0.52	71	135
CPD-269	0.48	13	28	CPD-305	0.09	> 116	> 1263

Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI	Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI
CPD-307	0.18	> 124	> 702	CPD-338	0.01	> 124	> 16618
CPD-309	0.54	74	138	CPD-339	0.09	19	205
CPD-310	0.06	25	454	CPD-340	0.02	> 119	> 6223
CPD-311	2.58	77	30	CPD-341	0.002	12	6121
CPD-312	4.67	69	15	CPD-343	0.19	> 119	> 637
CPD-313	0.04	58	1464	CPD-344	0.09	94	1054
CPD-314	0.21	50	240	CPD-345	0.21	106	493
CPD-315	0.05	13	265	CPD-346	0.01	54	9945
CPD-316	0.02	29	1180	CPD-347	0.98	6	6
CPD-317	0.58	88	153	CPD-348	0.10	14	151
CPD-318	0.06	54	967	CPD-350	0.01	46	3462
CPD-319	0.12	20	172	CPD-351	0.11	65	605
CPD-320	0.07	> 124	> 1781	CPD-352	0.29	71	247
CPD-321	0.11	33	310	CPD-353	0.10	56	582
CPD-322	0.02	51	2855	CPD-355	0.03	44	1511
CPD-323	0.35	58	166	CPD-356	0.12	13	113
CPD-324	0.01	30	3306	CPD-357	1.35	55	40
CPD-325	0.09	68	731	CPD-358	0.18	63	345
CPD-326	0.001	13	9127	CPD-359	0.10	52	501
CPD-327	0.35	11	33	CPD-360	0.04	> 124	> 3541
CPD-328	0.01	13	1231	CPD-361	0.09	50	586
CPD-329	0.01	41	2980	CPD-362	0.09	41	470
CPD-330	4.63	> 139	> 30	CPD-364	1.12	62	55
CPD-331	0.02	14	736	CPD-365	2.03	12	6
CPD-332	0.04	20	527	CPD-366	0.26	78	293
CPD-333	0.04	90	2078	CPD-367	0.04	> 103	> 2863
CPD-334	0.07	122	1746	CPD-369	0.01	11	1306
CPD-335	0.02	18	909	CPD-370	0.06	66	1152
CPD-336	0.01	> 123	> 8498	CPD-371	0.03	12	389
CPD-337	0.005	15	3237				

В таблице 4 показано анти-DENV-1, -DENV-3 и -DENV-4 активность на клетках Vero-B некоторых типичных соединений по настоящему изобретению.

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Код	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	Код	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)
CPD-001	1.60	29.40	4.45	CPD-128	7.50	18.37	ND
CPD-002	0.54	< 0.5	27.20	CPD-130	0.35	1.70	7.42
CPD-004	4.53	8.55	ND	CPD-131	0.25	0.68	4.77
CPD-010	1.29	3.54	5.43	CPD-132	2.45	3.47	ND
CPD-012	4.42	< 0.5	ND	CPD-133	2.25	4.17	ND
CPD-013	0.09	< 0.5	1.81	CPD-137	0.67	3.81	2.78
CPD-019	0.67	2.18	8.38	CPD-138	3.21	6.52	ND
CPD-020	15.08	ND	ND	CPD-139	0.65	0.46	3.81
CPD-025	7.89	12.95	11.76	CPD-142	1.71	3.97	ND
CPD-027	2.10	9.90	3.70	CPD-144	2.89	3.08	ND
CPD-029	2.82	ND	ND	CPD-146	0.69	2.72	4.25
CPD-030	4.80	6.24	13.15	CPD-148	1.65	5.54	2.87
CPD-036	2.43	3.42	5.85	CPD-149	2.88	4.01	5.72
CPD-043	3.38	5.88	4.76	CPD-150	1.28	1.07	8.87
CPD-045	0.64	0.87	11.05	CPD-151	0.53	2.10	4.87
CPD-049	2.21	10.54	2.27	CPD-152	2.05	0.99	5.62
CPD-051	5.76	24.23	32.63	CPD-153	6.26	2.26	3.68
CPD-053	1.64	11.18	7.11	CPD-154	3.92	4.40	9.87
CPD-055	1.86	3.38	4.44	CPD-155	2.94	ND	ND
CPD-056	10.57	69.18	5.92	CPD-156	0.61	2.12	3.37
CPD-067	< 0.5	1.20	ND	CPD-157	1.31	0.85	5.10
CPD-077	1.42	2.07	4.27	CPD-158	2.50	2.19	7.20
CPD-083	0.54	0.71	2.52	CPD-159	1.48	3.16	6.86
CPD-084	< 0.5	2.38	3.09	CPD-173	30.71	ND	ND
CPD-086	0.97	1.05	3.57	CPD-193	23.67	18.93	5.44
CPD-087	6.05	ND	ND	CPD-194	ND	ND	18.69
CPD-092	ND	0.93	6.73	CPD-203	5.09	5.06	5.32
CPD-104	3.85	24.02	14.88	CPD-206	0.37	0.67	1.52
CPD-116	4.19	9.30	ND	CPD-208	ND	6.65	6.95
CPD-118	0.44	3.68	ND	CPD-210	1.03	ND	ND
CPD-119	0.69	1.74	2.91	CPD-212	ND	5.90	2.64
CPD-120	2.31	5.18	ND	CPD-213	0.81	2.54	2.85
CPD-122	3.64	8.25	ND	CPD-214	0.15	0.99	4.16
CPD-123	1.60	2.56	2.64	CPD-219	ND	22.07	ND
CPD-126	2.99	8.50	6.29	CPD-222	1.81	3.27	3.14

ND: не определено

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Код	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	Код	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)
CPD-225	ND	2.99	1.16	CPD-289	0.80	0.91	10.22
CPD-226	0.92	0.81	8.64	CPD-291	0.80	0.80	8.67
CPD-227	ND	2.91	7.45	CPD-292	0.83	1.11	7.08
CPD-229	2.81	42.99	7.55	CPD-293	0.06	0.04	1.15
CPD-230	0.35	3.53	2.56	CPD-294	0.23	0.67	7.21
CPD-232	0.85	2.69	1.15	CPD-295	0.34	1.38	6.29
CPD-233	0.22	1.29	3.09	CPD-296	0.99	1.83	3.31
CPD-234	0.76	2.00	4.19	CPD-297	ND	0.57	6.68
CPD-235	0.09	0.27	3.02	CPD-298	2.02	5.79	4.52
CPD-236	0.17	0.31	2.45	CPD-299	0.50	0.78	3.65
CPD-237	ND	ND	8.31	CPD-300	5.29	21.12	4.13
CPD-238	0.54	1.65	10.17	CPD-301	1.12	0.50	4.25
CPD-240	1.20	2.38	8.73	CPD-303	3.26	ND	ND
CPD-241	0.62	0.62	5.69	CPD-305	0.44	1.02	2.56
CPD-242	0.40	0.57	7.87	CPD-307	2.43	ND	11.49
CPD-245	0.70	2.38	3.01	CPD-309	0.62	0.70	2.80
CPD-249	1.13	4.57	1.98	CPD-310	1.11	0.65	9.37
CPD-252	ND	12.56	2.29	CPD-313	0.72	1.11	5.84
CPD-254	0.67	0.80	1.15	CPD-314	1.70	2.80	8.76
CPD-255	0.75	1.66	3.36	CPD-315	0.38	1.01	1.97
CPD-256	6.76	4.49	19.90	CPD-316	0.39	0.32	4.42
CPD-258	ND	ND	9.42	CPD-317	4.13	12.84	10.63
CPD-260	6.63	22.63	5.44	CPD-318	0.22	2.32	10.84
CPD-262	2.33	6.73	8.49	CPD-319	2.84	1.70	2.27
CPD-265	0.29	1.64	4.88	CPD-320	0.96	1.17	9.44
CPD-266	0.70	4.32	3.51	CPD-321	0.40	0.32	2.74
CPD-270	1.57	1.87	ND	CPD-322	0.30	0.32	3.00
CPD-273	0.58	7.66	8.41	CPD-323	3.62	4.99	ND
CPD-278	2.84	13.20	5.80	CPD-324	0.27	0.19	5.32
CPD-279	0.62	0.89	8.66	CPD-325	0.87	1.84	7.16
CPD-281	0.85	5.57	1.12	CPD-326	0.05	0.09	1.89
CPD-282	1.24	3.12	13.13	CPD-327	1.42	4.61	2.25
CPD-283	2.83	7.14	7.89	CPD-328	0.20	0.13	2.84
CPD-285	0.84	2.20	2.31	CPD-329	0.27	0.32	2.92
CPD-288	1.90	2.70	6.33	CPD-331	0.39	0.39	3.28

ND: не определено

	DENV-1	DENV-3	DENV-4		DENV-1	DENV-3	DENV-4
Код	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	Код	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)	EC_{50} (мкМ)
CPD-332	0.72	1.35	2.84	CPD-344	ND	0.79	25.90
CPD-333	0.39	0.49	5.92	CPD-345	ND	1.73	2.94
CPD-334	1.29	0.81	16.77	CPD-346	ND	0.04	1.27
CPD-335	0.32	0.42	2.38	CPD-348	ND	ND	3.75
CPD-336	0.26	0.35	5.77	CPD-350	ND	0.28	3.11
CPD-337	0.09	0.23	0.95	CPD-351	ND	2.02	9.58
CPD-338	0.35	0.25	1.82	CPD-352	ND	3.03	8.60
CPD-339	0.81	0.82	2.93	CPD-353	ND	0.17	7.18
CPD-340	0.18	0.24	6.39	CPD-355	ND	0.30	6.17
CPD-341	ND	0.05	3.36	CPD-359	ND	ND	5.48
CPD-343	ND	3.11	ND	CPD-360	ND	ND	5.78

ND: не определено

В таблице 5 показана анти-YFV активность на клетках Vero-B некоторых типичных соединений по настоящему изобретению.

Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI
CPD-001	9.16	43	5
CPD-002	2.81	25	9
CPD-010	< 0.6	12	> 22
CPD-012	< 0.5	12	> 23
CPD-013	0.52	11	20
CPD-019	6.18	56	9
CPD-193	< 0.5	> 133	> 250

В таблице 6 показана анти-DENV-2 активность на клетках A549 некоторых типичных соединений по настоящему изобретению.

Код	EC_{50} (мкМ)	CC_{50} (мкМ)	SI
CPD-010	0.066	16	242
CPD-131	0.008	11	1447
CPD-236	0.019	65	3428
CPD-242	0.010	47	4642
CPD-255	0.029	59	2030
CPD-293	0.003	> 117	> 43103
CPD-294	0.015	61	4048
CPD-320	0.006	> 124	> 22522
CPD-328	0.006	12	2140
CPD-334	0.024	85	3536
CPD-336	0.005	> 123	> 22523
CPD-338	0.026	> 124	> 4808
CPD-340	0.027	> 119	> 4425
CPD-346	0.008	60	7559
CPD-350	0.008	63	7758
CPD-360	0.027	> 124	> 4630

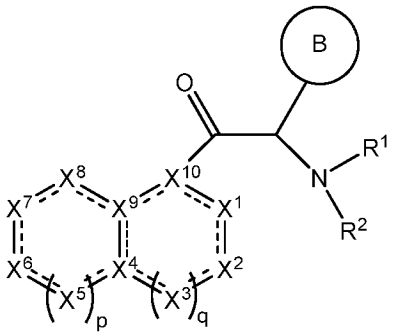
ПРИМЕР 363: IN VIVO АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ ПО НАСТОЯЩЕМУ ИЗОБРЕТЕНИЮ ПРОТИВ ИНФЕКЦИИ ДЕНГЕ

Модель вирусемии денге у мышей, описанная в Schul W, Liu W, Xu HY, Flamand M, Vasudevan SG. J. Infect Dis. 2007; 95(5):665-74) (включено в настоящий документ посредством ссылки), может быть использована для исследования in vivo эффективности соединений. В этой модели мышей AG129 (с недостатком рецепторов к альфа/бета-интерферону и гамма-интерферону) внутрибрюшинно инокулировали в день 0 2 x10^6 бляшкообразующих единиц (б.о.е.) DENV-2 (штамм TSV01). Инфицированных мышей (6 или 8 животных в группе) сразу же обрабатывали соединением для испытания по меньшей мере в одной или нескольких выбранных дозах при помощи в/б, в/в или п/к инъекции или перорального введения и носителем в качестве контроля в течение трех последующих суток. На 4 сутки образцы крови собирали и определяли вирусные титры с применением анализа бляшек. Модель летальности инфекции денге у мышей AG129 (с недостатком рецепторов к альфа/бета-интерферону и гамма-интерферону), описанная у Tan et al (PLoS Negl Trop Dis 2010; 4(4) и Ann Acad Med Singapore 2011;40:523-32) (включены в настоящее описание посредством ссылки), создавали для определения *in vivo* эффективности соединения CPD-242. Самок мышей AG129 (B&K Universal, UK) в возрасте 7-9 недель случайным

образом разделяли на 3 тестовые группы (n = 4 или 5 в группе): 1 инфицированная группа, которая получала только носитель, и 2 инфицированные группы, которые обрабатывали или тестовым соединением CPD-242 (60 мг/кг/сутки, п/к, два раза в сутки, растворенным в 10% DMSO, 5% солютола в солевом растворе (0,9%)), или эталонным соединением Celgosivir (100 мг/кг/сутки; в/б, два раза в сутки, растворенным в 0,9% NaCl). Мышей подкожно инокулировали в день 0 1 $x10^7$ бляшкообразующих единиц (б.о.е.) не адаптированного к мыши DENV-2 штамма D2Y98P, высокоинфекционного штамма для мышей AG129, который приводит к тяжелому заболеванию и в результате к смерти в течение 2 недель. Инфицированных мышей далее два раза в день в течение 17 последующих суток обрабатывали носителем, Celgosivir или CPD-242. Как только у мышей проявлялись симптомы вызванного вирусом паралича и/или они теряли ≥30% массы тела, их подвергали эвтаназии. Результаты, полученные в этом *in vivo* эксперименте, представлены на фигуре 1, и они четко показывают, что лечение инфицированных вирусом денге мышей AG129 при помощи CPD-242 приводит к очень значительному замедлению (p: 0,0017) вызываемого вирусом заболевания (день эвтаназии показан).

ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение соединения формулы (B) при изготовлении лекарственного препарата для предупреждения или лечения флавивирусной инфекции у животного, млекопитающего или человека



,

(B)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

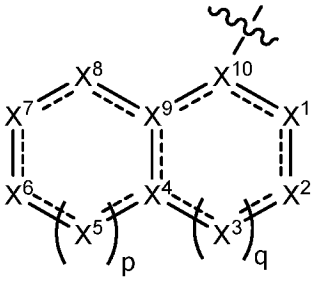
- X^{10} выбран из C, CH и N;

при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^{10} представляет собой гетероатом;

- p представляет собой 0, 1 или 2;

- q представляет собой 0, 1 или 2;

где

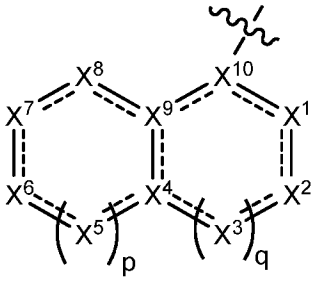
(a) фрагмент  является незамещенным и

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; и

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла,

арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

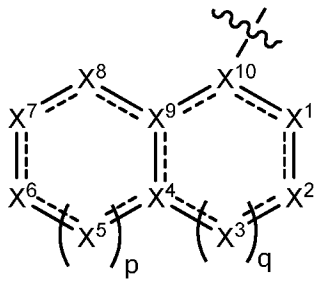
и где указанные циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

или (b) фрагмент  необязательно замещен одним или несколькими Z^1 и

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанный арил или гетероцикл являются незамещенными; и

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

или (c) фрагмент  замещен одним или несколькими Z^1 и

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанный арил и гетероцикл замещены одним, двумя или тремя Z^{1a}; и

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил являются незамещенными;

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(O)Оалкила и $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, -O-алкила;

- каждый Z^1, Z^{1a}, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$,

-C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1\text{-}4}$алкила и -O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1\text{-}4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил,

гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

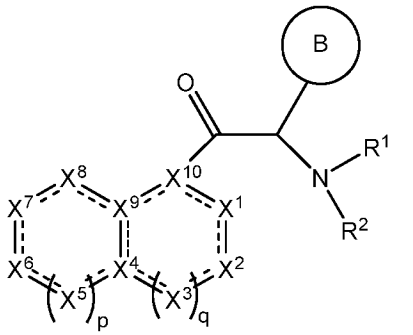
где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$;

и его стереоизомеры или таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли,

где термин «гетероцикл» означает насыщенную, ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему из 3 - 18 атомов, включая по меньшей мере один N, O, S или P.

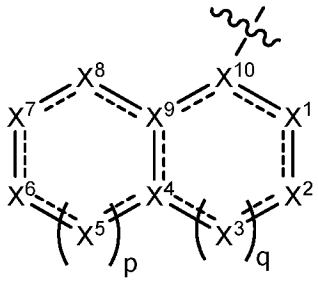
2. Соединение формулы (B)



,

(B)

где

фрагмент  является незамещенным и

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- X^{10} выбран из C, CH и N;

при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^{10} представляет собой гетероатом;

- p представляет собой 0, 1 или 2;

- q представляет собой 0 или 2;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанные арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанные циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил,

гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый R^3 представляет собой водород;

- каждый R^4 представляет собой водород;

- каждый Z^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1\text{-}4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и -O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -

SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанные алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$;

или 1-(1H-индол-4-ил)-2-(3-метоксианилино)-2-фенилэтанон;

или 1-(5-изохинолил)-2-(3-метоксианилино)-2-фенилэтанон;

или 2-[2-(2-фторфенокси)этиламино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

и его стереоизомеры или таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли;

где термин «гетероцикл» означает насыщенную, ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему из 3 - 18 атомов, включая по меньшей мере один N, O, S или P,

при условии, что само по себе соединение формулы (B) не представляет собой:

– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)бензолсульфонамид (CAS-номер 1211427-21-2);

– 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1090733-87-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон (CAS-номер 875860-58-5) или

– 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон

(CAS-номер 920816-95-1)

– N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-метилпропанамид (CAS-номер 1294813-77-6);

– 3,4-дигидро-6-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2(1H)-хинолинон (CAS-номер 1277962-26-1);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(мета-толиламино)этанон (CAS-номер 1252467-88-1);

– 2-(4-этокси-3-(гидроксиметил)фениламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1241127-58-1);

– 2-[(1-ацетил-4-пиперидинил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1210169-39-3);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(6-метокси-3-пиридинил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1181884-55-8);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1134766-19-0);

– 3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 1062257-51-5);

– N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2,2-диметилпропанамид (CAS-номер 1062132-16-4);

– N-[3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1030735-63-7);

– 2-[(3,5-диметоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1030232-46-2);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(фениламино)-этанон (CAS-номер 1030214-83-5);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[[6-(4-морфолинил)-3-пиридинил]амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1030212-41-9);

– 2-(3-(дифторметокси)-4-метоксифениламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1015662-06-2);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-этанон (CAS-номер 1014535-82-0);

– 2-[(4-фторфенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1014493-63-0);

– 2-[(4-этокси-3-метоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1014422-80-0);

– N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1013712-88-3);

– N-[2-хлор-4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1011120-58-3);

– 1-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 1011119-79-1);

– N-циклопропил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 1011113-94-2);

– 2-[(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 949443-90-7);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(1-пропил-4-пиперидинил)амино]-этанон (CAS-номер 941047-24-1);

– 2-(циклопентиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 931079-25-3);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(4-метилфенил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 931016-79-4);

– 2-(циклопропиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 931000-99-6);

– 1-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 924713-83-7**);**

– 2-[(3,4-дигидро-2H-1-бензотиопиран-4-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 924713-60-0**);**

– 2-[(3,4-диметоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 924712-67-4**);**

– 1-[3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 920952-63-2**);**

– 2-этокси-5-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N,N-диметилбензолсульфонамид (CAS-номер 920883-17-6);

– 6-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (CAS-номер 920834-07-7);

– 2-[(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-

фенилэтанон (CAS-номер 920819-87-0);

– 3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N-метилбензамид (CAS-номер 920672-79-3);

– 4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензолацетонитрил (CAS-номер 920669-36-9);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(4-метоксифенил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 920601-77-0);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-иламино)этанон (CAS-номер 878619-92-2);

– N-циклопропил-3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 878577-28-7);

– 2-[[3-(гидроксиметил)фенил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 875166-36-2);

– 2-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 874669-99-5);

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-2-фенилэтанон;

– N-(4-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)фенил)изобутирамид;

– 2-((бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 3-(3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)пропил)-1,3-диазаспиро[4.4]нонан-2,4-дион;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(2,3,4-триметоксибензил)амино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(морфолино(фенил)метиламино)-2-фенилэтанон;

– 2-(4-(диметиламино)бензиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-(2-(фуран-2-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он;

– 2-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-((2,3-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-((3,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(2-(тиофен-2-ил)этиламино)этанон;

– 2-(1-(фуран-2-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(2-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(тиофен-2-илметил)амино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)этанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(3-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;

– 2-(2-(диметиламино)-1-фенилэтиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(тиофен-3-илметил)амино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(1-(тиофен-2-ил)этиламино)этанон;

– 2-(3,4-диметоксифенэтиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(1-(2-метоксифенил)этиламино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-(4-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-2-илметиламино)этанон;

– 2-(бензиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-(фуран-2-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 2-((2,3-дигидобензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(тиофен-2-илметиламино)этанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[4-(тетрагидрофуран-2-илметокси)анилино]этанон;

– 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[4-(2-пиридилметокси)анилино]этанон;

– N-[5-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]метансульфонамид;

– 2-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-N,N-диметилацетамид;

– 4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-1,5-диметил-2-фенилпиразол-3-он;

– N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]циклопропанкарбоксамид;

– 3-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N-метилбензамид;

– (2S)-2-(1,3-бензодиоксол-5-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– N-[4-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]ацетамид;

– (2S)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– (2S)-2-анилино-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– (2S)-1-(1H-индол-3-ил)-2-(3-метиланилино)-2-фенилэтанон;

– (2S)-1-(1H-индол-3-ил)-2-(3-метоксианилино)-2-фенилэтанон;

– (2S)-1-(1H-индол-3-ил)-2-(4-метиланилино)-2-фенилэтанон;

– (2S)-1-(1H-индол-3-ил)-2-(4-метоксианилино)-2-фенилэтанон;

– Метил-4-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]бензоат;

– (2S)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(3,4,5-триметоксианилино)этанон;

– N-[3-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]ацетамид;

– 1-[4-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]пирролидин-2-он;

– (2S)-2-(4-этокси-3-метоксианилино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

– 1-[3-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]пирролидин-2-он;

– 2-[4-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]ацетонитрил;

– (2S)-2-(4-фторанилино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

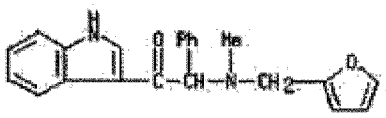
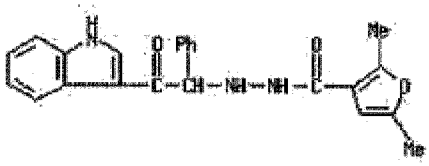
– N-циклопропил-3-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]бензамид;

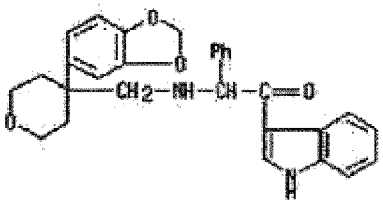
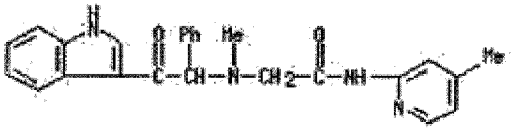
– (2R)-2-[(1-ацетил-2,3-дигидроиндол-5-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон; или

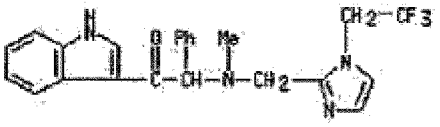
– (2S)-2-(3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон

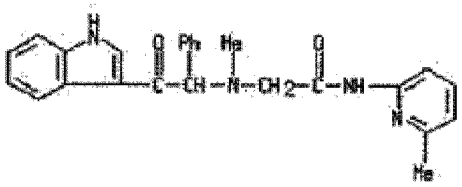
– N-(5[(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-1-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер1295460-37-5);

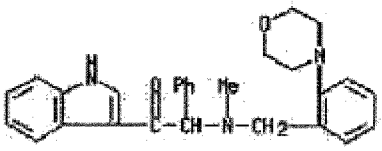
– (2R)-2-(4-фторанилино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

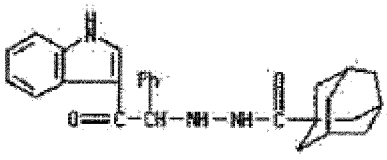
–  ;  ;

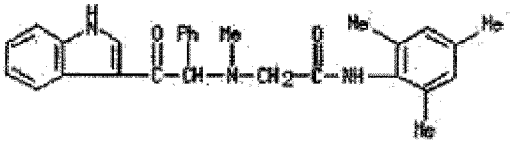
 ;  ;

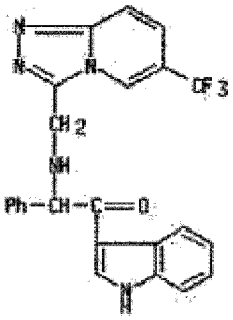

;

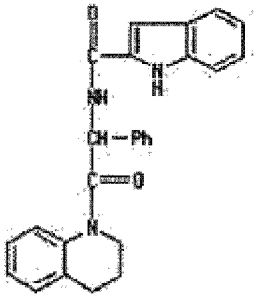

;

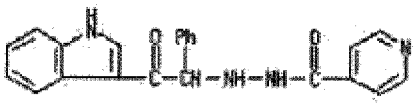

;

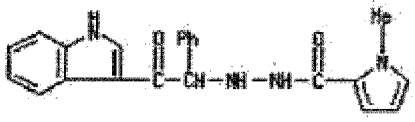

;

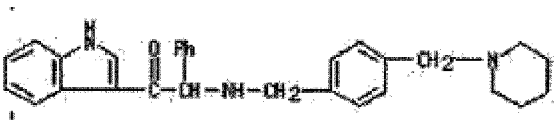

;

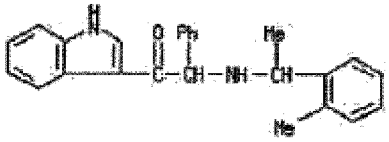

;

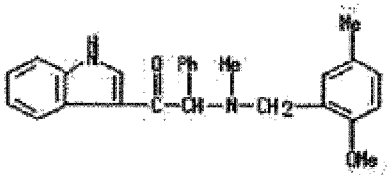

;

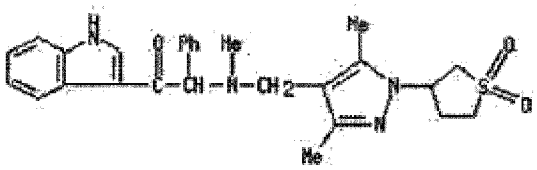

;

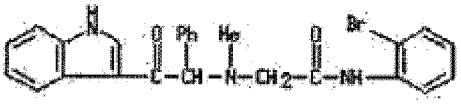

;

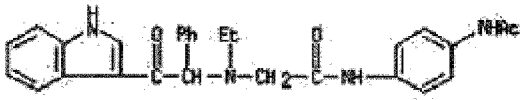

;

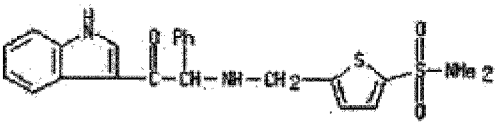

;

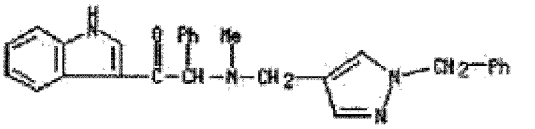

;

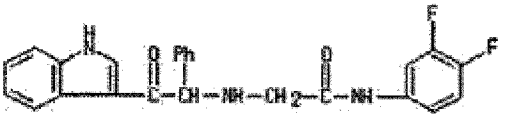

;

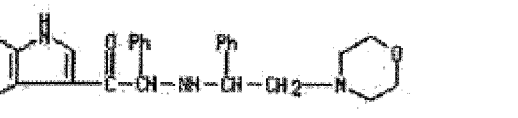

;


;


;

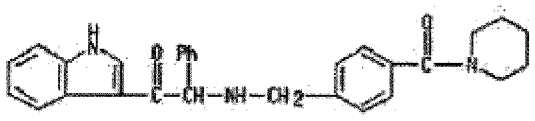

;


;

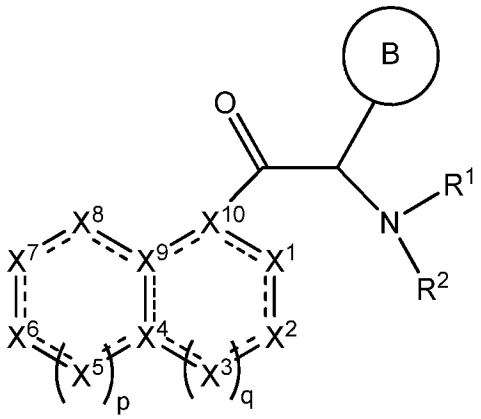

;

;

и

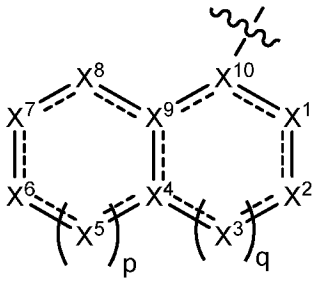


3. Соединение формулы (B)



(B),

где



фрагмент необязательно замещен одним или несколькими Z^1 и

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 не смежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- X^{10} выбран из C, CH и N;

при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^{10} представляет собой гетероатом;

- p представляет собой 0, 1 или 2;

- q представляет собой 0, 1 или 2;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанный арил или гетероцикл являются незамещенными;

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла,

арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(O)Оалкила и $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, –O-алкила;

- каждый Z^1, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила,

арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1\text{-}4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1\text{-}4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил,

арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$;

или 2-[2-(2-фторфенокси)этиламино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;

и его стереоизомеры или таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли,

где термин «гетероцикл» означает насыщенную, ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему из 3 - 18 атомов, включая по меньшей мере один N, O, S или P,

при условии, что само по себе соединение формулы (B) не представляет собой

- N-(5-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-2-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер 1294288-37-1);
- 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)бензолсульфонамид (CAS-номер 1211427-21-2);
- 2-(3,4-дигидро-2H-бензо[b][1,4]диоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1090733-87-1);

- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-3-илметиламино)этанон (CAS-номер 875860-58-5);
- 2-(бензо[d][1,3]диоксол-5-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 920816-95-1);
- 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1296377-78-0);
- N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-метилпропанамид (CAS-номер 1294813-77-6);
- N-[4-[[2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]-ацетамид (CAS-номер 1287503-18-7);
- 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-этанон (CAS-номер 1287040-60-1);
- 2-[(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)амино]-1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1286579-37-0);
- 3,4-дигидро-6-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2(1H)-хинолинон (CAS-номер 1277962-26-1);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(мета-толиламино)этанон (CAS-номер 1252467-88-1);
- 2-(4-этокси-3-(гидроксиметил)фениламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1241127-58-1);
- 2-[(1-ацетил-4-пиперидинил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1210169-39-3);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(6-метокси-3-пиридинил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1181884-55-8);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(1-метил-1H-пиразол-3-ил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1134766-19-0);
- 3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 1062257-51-5);
- N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2,2-диметилпропанамид (CAS-номер 1062132-16-4);
- N-[3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1030735-63-7);
- 2-[(3,5-диметоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1030232-46-2);

- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(фениламино)-этанон (CAS-номер 1030214-83-5);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-[[6-(4-морфолинил)-3-пиридинил]амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1030212-41-9);
- 2-(3-дифторметокси)-4-метоксифениламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1015662-06-2);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(3,4,5-триметоксифенил)амино]-этанон (CAS-номер 1014535-82-0);
- 2-[(4-фторфенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1014493-63-0);
- 2-[(4-этокси-3-метоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 1014422-80-0);
- N-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1013712-88-3);
- 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-[[3-(гидроксиметил)фенил]амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 1012956-97-6);
- N-[2-хлор-4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-ацетамид (CAS-номер 1011120-58-3);
- 1-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 1011119-79-1);
- N-циклопропил-4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 1011113-94-2);
- 2-[(1-ацетил-2,3-дигидро-1H-индол-5-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 949443-90-7);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[(1-пропил-4-пиперидинил)амино]-этанон (CAS-номер 941047-24-1);
- 2-(циклопентиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 931079-25-3);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(4-метилфенил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 931016-79-4);
- 2-(циклопропиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 931000-99-6);
- 1-[4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 924713-83-7);

- 2-[(3,4-дигидро-2H-1-бензотиопиран-4-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 924713-60-0);
- 2-[(3,4-диметоксифенил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 924712-67-4);
- 1-[3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-пирролидинон (CAS-номер 920952-63-2);
- 2-этокси-5-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N,N-диметилбензолсульфонамид (CAS-номер 920883-17-6);
- 6-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метил-2H-1,4-бензоксазин-3(4H)-он (CAS-номер 920834-07-7);
- 2-[(3,4-дигидро-2H-1-бензопиран-4-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 920819-87-0);
- 3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N-метилбензамид (CAS-номер 920672-79-3);
- 4-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензолацетонитрил (CAS-номер 920669-36-9);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-[(4-метоксифенил)амино]-2-фенилэтанон (CAS-номер 920601-77-0);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(1,1-диоксотетрагидротиофен-3-иламино)этанон (CAS-номер 878619-92-2);
- N-циклопропил-3-[[2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-бензамид (CAS-номер 878577-28-7);
- 2-[[3-(гидроксиметил)фенил]амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 875166-36-2);
- 2-[(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон (CAS-номер 874669-99-5);
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил((тетрагидрофуран-2-ил)метил)амино)-2-фенилэтанон;
- N-(4-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)фенил)изобутирамид;
- 2-((бензо[d][1,3]диоксол-5-илметил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 3-(3-(2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)пропил)-1,3-диазаспиро[4.4]нонан-2,4-дион;
- 1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-((2-метоксипиридин-3-ил)метиламино)-2-

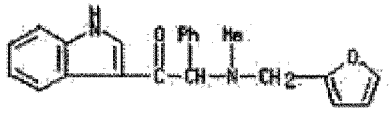
фенилэтанон;

- 3-(3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)пропил)-1,3-диазаспиро[4.4]нонан-2,4-дион;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(2,3,4-триметоксибензил)амино)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(морфолино(фенил)метиламино)-2-фенилэтанон;
- 2-(4-(диметиламино)бензиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 2-(2-(фуран-2-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 3-(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтиламино)-1-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он;
- 2-(1-(2,3-дигидробензо[b][1,4]диоксин-6-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 2-((2,3-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 2-((3,4-диметоксибензил)(метил)амино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(2-(тиофен-2-ил)этиламино)этанон;
- 2-(1-(фуран-2-ил)этиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(2-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(тиофен-2-илметил)амино)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-((тетрагидрофуран-2-ил)метиламино)этанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(3-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;
- 2-(2-(диметиламино)-1-фенилэтиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(метил(тиофен-3-илметил)амино)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(1-(тиофен-2-ил)этиламино)этанон;
- 2-(3,4-диметоксифенэтиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(1-(2-метоксифенил)этиламино)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-(4-метоксибензиламино)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(пиридин-2-илметиламино)этанон;
- 2-(бензиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 2-(фуран-2-илметиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 2-((2,3-дигидобензо[b][1,4]диоксин-2-ил)метиламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(тиофен-2-илметиламино)этанон;
- N-[5-[[2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метилфенил]метансульфонамид;
- 1-(1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-[4-(тетрагидрофуран-2-

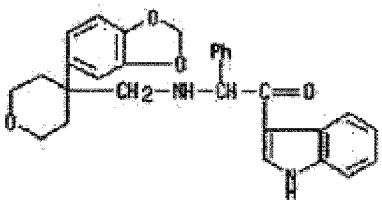
илметокси)анилино]этанон;

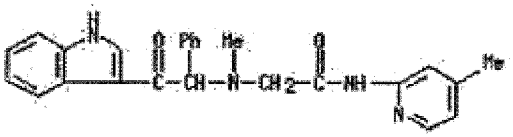
- 1-[[4-[[2-(7-этил-1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]метил]пиперидин-2-он;
- 1-(1Н-индол-3-ил)-2-фенил-2-[4-(2-пиридилметокси)анилино]этанон;
- N-[5-[[2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]метансульфонамид;
- 2-[4-[[2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-N,N-диметилацетамид;
- 4-[[2-(7-этил-1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-1,5-диметил-2-фенилпиразол-3-он;
- 4-[[2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-1,5-диметил-2-фенилпиразол-3-он;
- N-[4-[[2-(7-этил-1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-морфолиноацетамид;
- N-[4-[[2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]циклопропанкарбоксамид;
- 3-[[(1S)-2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-N-метилбензамид;
- (2S)-2-(1,3-бензодиоксол-5-иламино)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- N-[4-[[(1S)-2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]ацетамид;
- (2S)-2-(2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин-6-иламино)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- (2S)-2-анилино-1-(1Н-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- (2S)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-(3-метиланилино)-2-фенилэтанон;
- (2S)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-(3-метоксианилино)-2-фенилэтанон;
- (2S)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-(4-метиланилино)-2-фенилэтанон;
- (2S)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-(4-метоксианилино)-2-фенилэтанон;
- Метил-4-[[(1S)-2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]бензоат;
- (2S)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-фенил-2-(3,4,5-триметоксианилино)этанон;
- N-[3-[[(1S)-2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]ацетамид;
- 1-[4-[[(1S)-2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]пирролидин-2-он;
- (2S)-2-(4-этокси-3-метоксианилино)-1-(1Н-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- 1-[3-[[(1S)-2-(1Н-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]пирролидин-2-он;

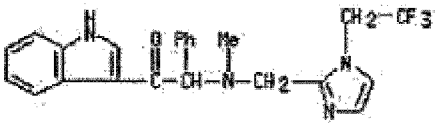
- 2-[4-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]ацетонитрил;
- (2S)-2-(4-фторанилино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- N-циклопропил-3-[[(1S)-2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]бензамид;
- (2R)-2-[(1-ацетил-2,3-дигидроиндол-5-ил)амино]-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- (2S)-1-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-фенил-2-(3,4,5-триметоксианилино)этанон;
- (2S)-2-(3,4-дигидро-2H-1,5-бензодиоксепин-7-иламино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- N-[4-[[(1R)-2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]этансульфонамид;
- (2R)-N-[3-[[(1R)-2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]-2-метоксипропанамид; или
- 5-[[(1R)-2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-3H-1,3-бензоксазол-2-он
- N-(5[(2-(1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-1-метоксифенил)-метансульфонамид (CAS-номер1295460-37-5);
- сложный метиловый эфир 2-[[[[2-(2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]карбонил]амино]-4,5,6,7-тетрагидробензо[b]тиофен-3-карбоновой кислоты(CAS-номер1219356-85-0);
- N-[2-(2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]-2-тиофенсульфонамид (CAS-номер1041392-09-9); or
- N-[2-(2,3-дигидро-1H-индол-1-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]-2,1,3-бензотиадиазол-4-сульфонамид (CAS-номер1036730-78-5);
- (2R)-2-(4-фторанилино)-1-(1H-индол-3-ил)-2-фенилэтанон;
- N-[4-[[(1S)-2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]фенил]ацетамид;
- N-[5-[[(1R)-2-(7-этил-1H-индол-3-ил)-2-оксо-1-фенилэтил]амино]-2-метоксифенил]метансульфонамид;

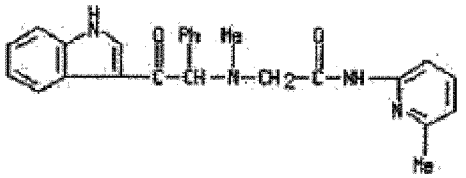

;


;

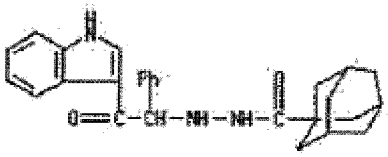

;

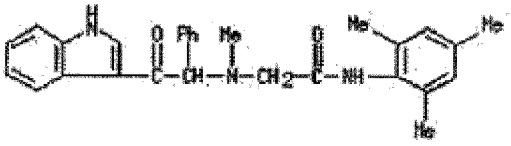

;

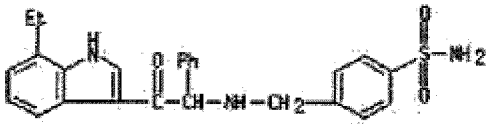

;

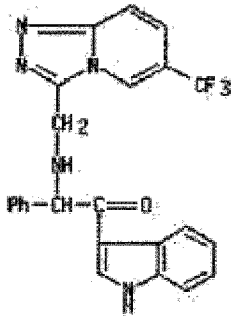

;

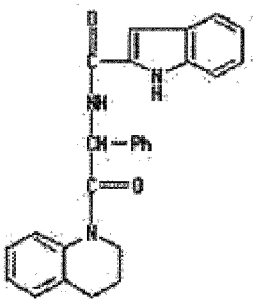

;

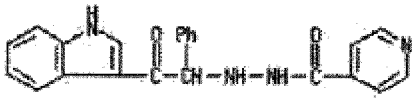

;


;

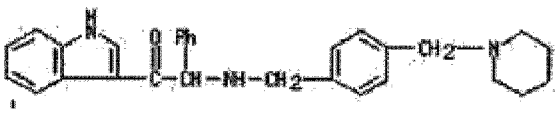

;

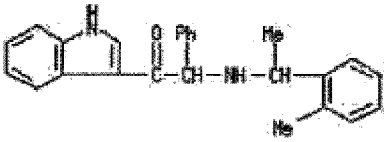

;

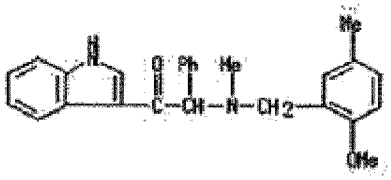

;

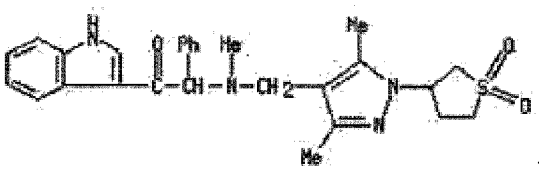

;

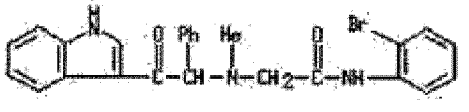

;


;


;

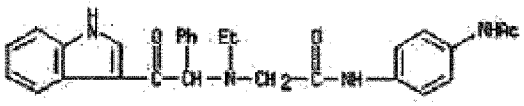
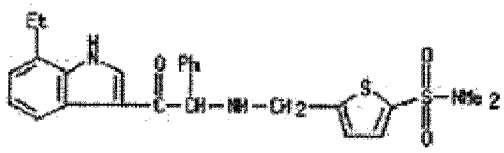
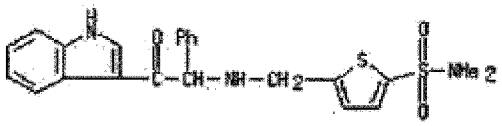
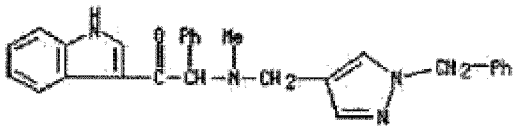
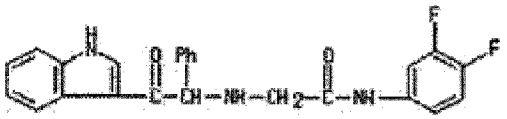
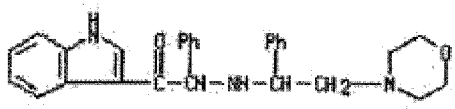
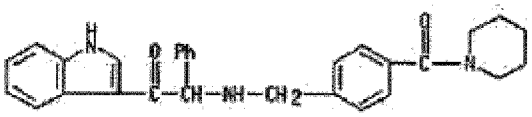

;


;

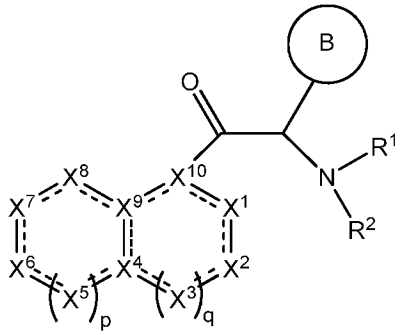

;

;

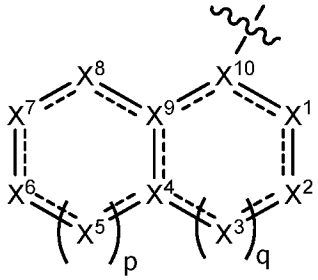
;


;

;

;

;

;

и

.

4. Соединение формулы (B)


(B),

где

фрагмент  замещен одним или несколькими Z^1 и

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 не смежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

- X^{10} выбран из C, CH и N;

при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^{10} выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей

мере один из X^1 - X^{10} представляет собой гетероатом;

- p представляет собой 0, 1 или 2;

- q представляет собой 0, 1 или 2;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанный арил и гетероцикл замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил являются незамещенными;

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый R^3 независимо выбран из водорода и Z^1;

- каждый R^4 независимо выбран из водорода, гидроксила, сульфгидрила, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(O)Оалкила и $-N(CH_3)_2$, $-NH_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1\text{-}4}$алкила, –

O-алкила;

- каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифтометила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1\text{-}4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1\text{-}4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила,

гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

причем указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

причем указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро или $-NH_2$;

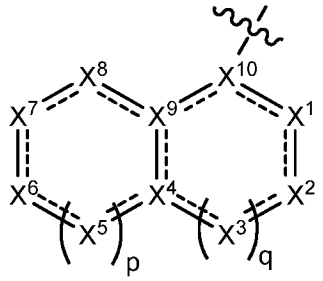
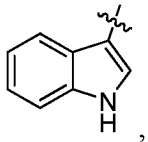
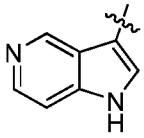
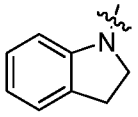
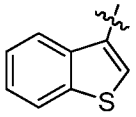
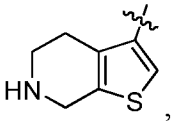
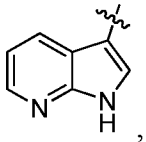
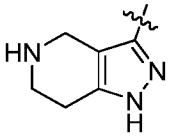
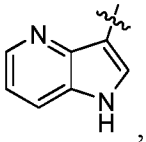
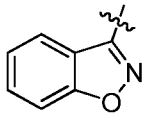
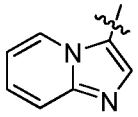
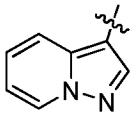
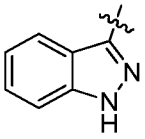
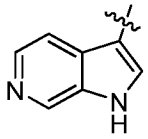
и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$;

или 1-(индолин-1-ил)-2-((3-метоксифенил)амино)-2-фенилэтанон;

и его стереоизомеры или таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли,

где термин «гетероцикл» означает насыщенную, ненасыщенную или ароматическую кольцевую систему из 3 - 18 атомов, включая по меньшей мере один N, O, S или P.

5. Соединение по п. 2, где

- фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B); причем указанный фрагмент является незамещенным;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанный арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкенила, алкинила,

гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенил, алкинила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1\text{-}4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, -O-C(=O)Z^3, =O, $-SZ^2$, =S, -S(=O)Z^2, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1\text{-}4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила,

гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1\text{-}4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, $-C(=O)O-C_{1\text{-}4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, -C(=O)OH, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$;

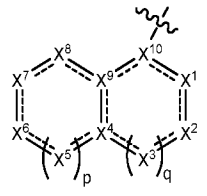
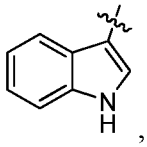
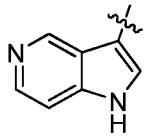
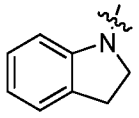
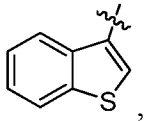
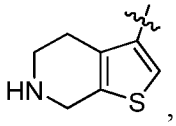
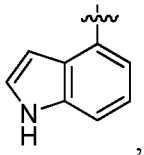
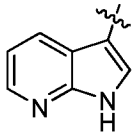
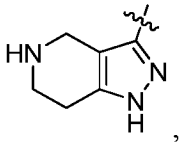
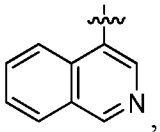
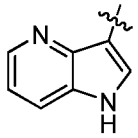
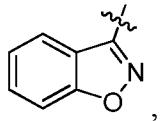
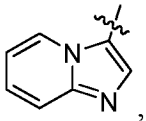
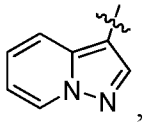
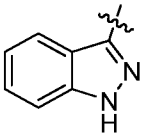
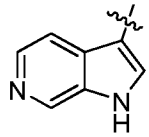
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -

SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$.

6. Соединение по п. 3, где

- фрагмент  выбран из               и  ; где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B); причем указанный фрагмент необязательно замещен одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, где указанный арил или гетероцикл являются незамещенными;

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила и гетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1\text{-}4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1\text{-}4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-$C_{1\text{-}4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила,

арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

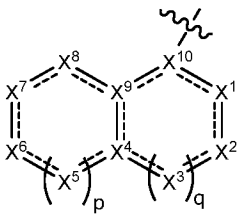
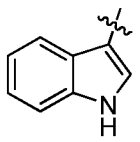
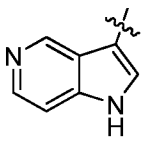
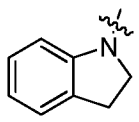
где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$;

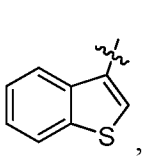
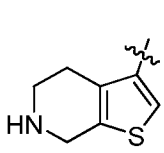
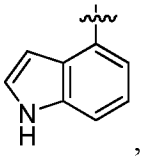
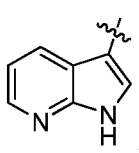
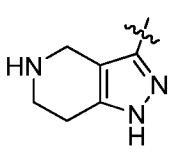
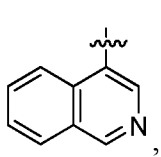
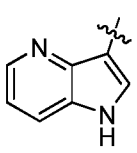
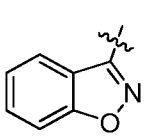
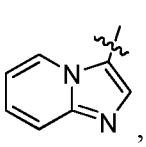
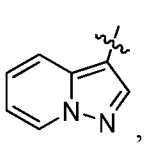
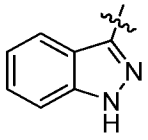
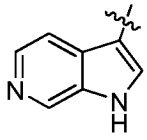
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$.

7. Соединение по п. 4, где

- фрагмент  выбран из  ,  ,  ,

 ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B); причем указанный фрагмент замещен одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из арила и гетероцикла, причем указанный арил и гетероцикл замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из циклоалкила, циклоалкенила, циклоалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил являются незамещенными;

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкинила и гетероалкинила;

и где указанный алкил, гетероалкил, гетероалкинил и гетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

и где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил,

арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенила, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -OCF_3, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, -C(O)Oалкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-алкила, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, алкила, алкенила, алкинила, гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, -OCF_3, циано, нитро, -C(=O)OH, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$;

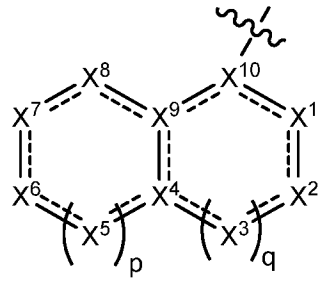
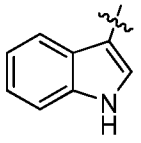
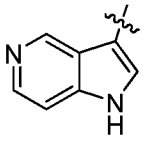
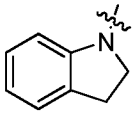
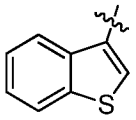
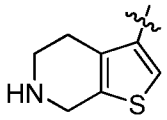
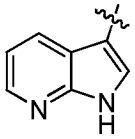
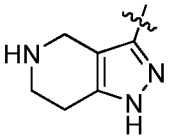
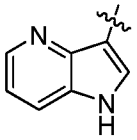
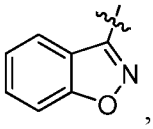
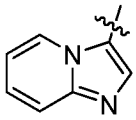
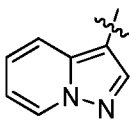
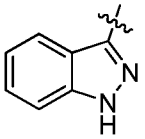
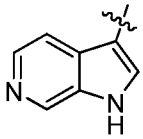
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, алкила, алкенила, алкинила,

гетероалкила, гетероалкенила, гетероалкинила, арила, циклоалкила, гетероцикла, арилалкила, арилалкенила, арилалкинила, арилгетероалкила, арилгетероалкенила, арилгетероалкинила, гетероциклалкила, гетероциклалкенила, гетероциклалкинила, гетероциклгетероалкила, гетероциклгетероалкенила и гетероциклгетероалкинила;

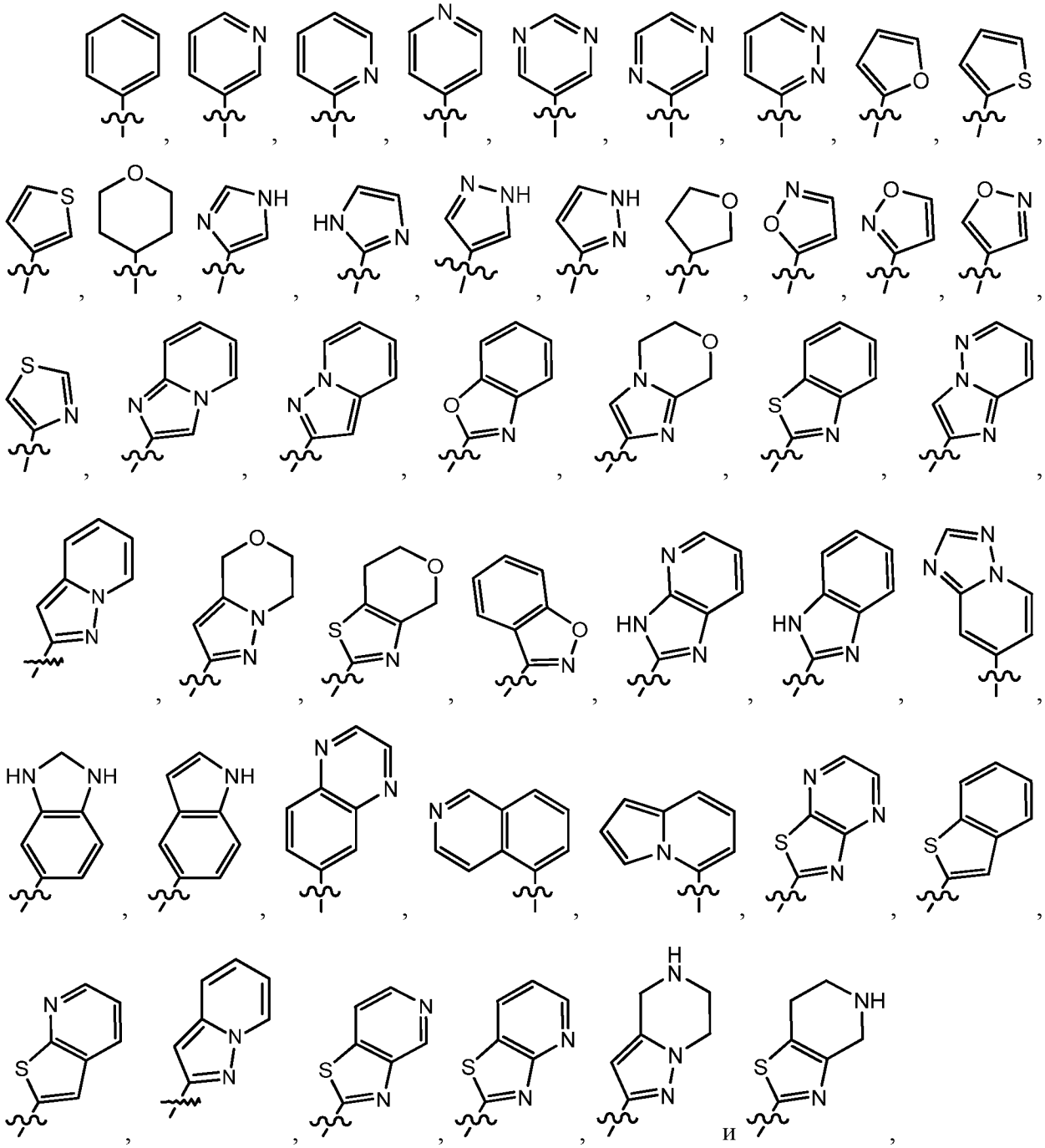
где указанный алкил, алкенил, алкинил, гетероалкил, гетероалкенил, гетероалкинил, арил, гетероцикл, арилалкил, арилалкенил, арилалкинил, арилгетероалкил, арилгетероалкенил, арилгетероалкинил, гетероциклалкил, гетероциклалкенил, гетероциклалкинил, гетероциклгетероалкил, гетероциклгетероалкенил и гетероциклгетероалкинил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из алкила, алкенила, алкинила, гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, -O-алкила, $-OCF_3$, циано, нитро или $-NH_2$;

и где Z^4 и Z^5 могут быть взяты вместе с образованием (5-, 6- или 7-членного) гетероцикла, который необязательно замещен алкилом, алкенилом, алкинилом, гидроксилом, галогеном, -SH, трифторметилом, -O-алкилом, $-OCF_3$, циано, нитро, $-C(=O)OH$ или $-NH_2$.

8. Соединение по любому из пп. 2 или 5, где

- фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  , где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B), где указанный фрагмент является незамещенным;

- цикл B выбран из



где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (B) и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{3-7}циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанный C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, $=O$, галогена, $-SH$, $=S$, трифторметила, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, циано, нитро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила; $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила;

- каждый Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-SZ^2$, $=S$, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, $-C(=O)H$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, $=O$, галогена, $-SH$, $=S$, трифторметила, $-OCF_3$, $-O-C(O)Me$, циано, нитро, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила; $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, $=O$, галогена, $-SH$, $=S$, трифторметила, дифторметила, $-O-C_{1-6}$алкила, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

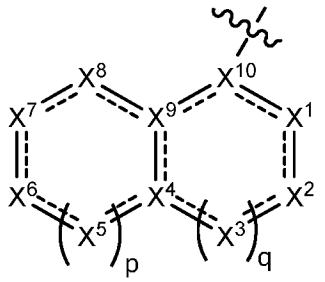
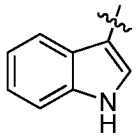
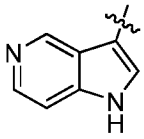
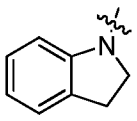
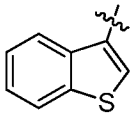
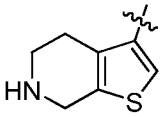
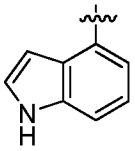
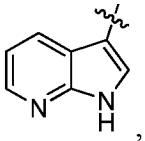
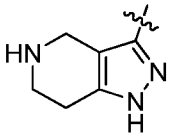
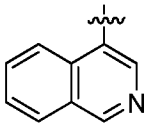
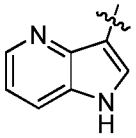
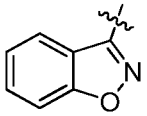
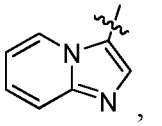
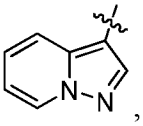
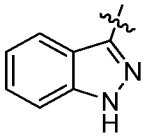
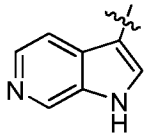
- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла;

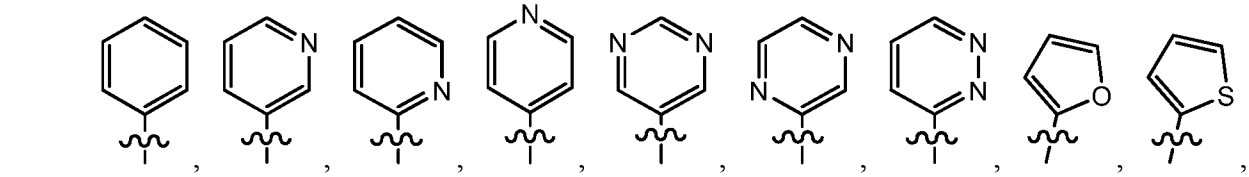
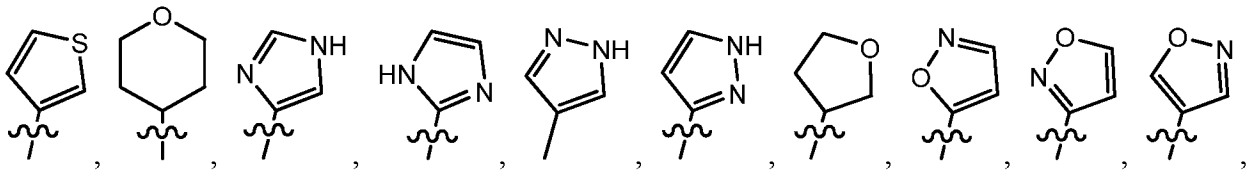
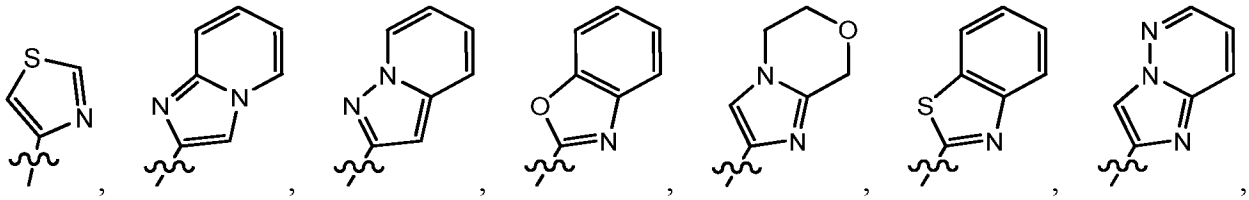
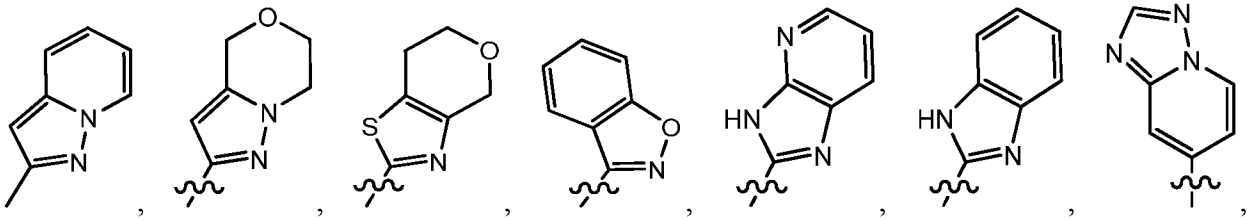
где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$;

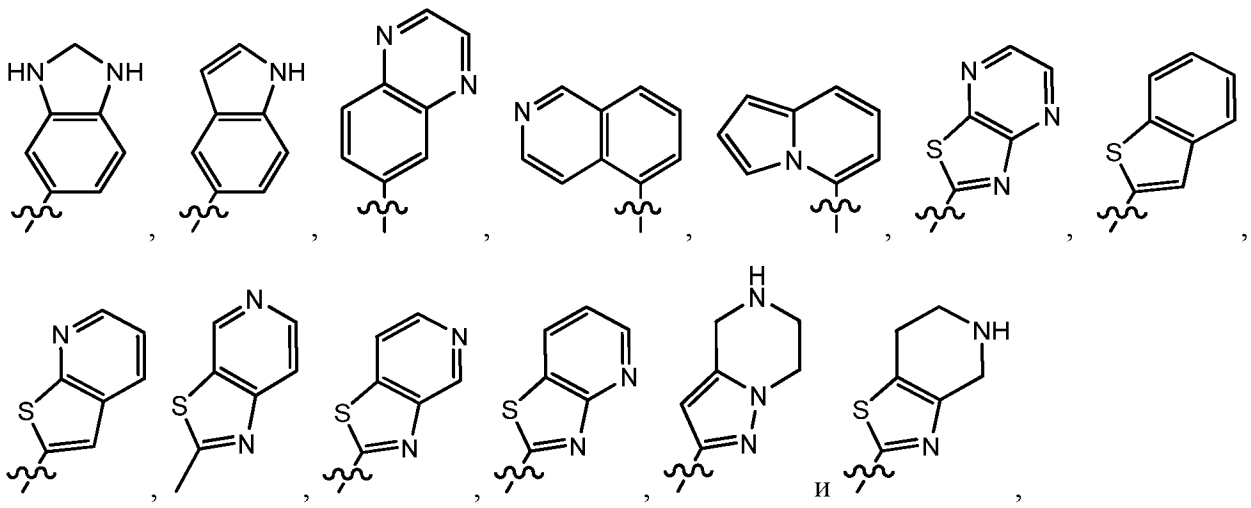
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла;

и его стереоизомеры или таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли;

9. Соединение по пп. 3 или 6, где

- фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B); причем указанный фрагмент необязательно замещен одним или двумя Z^1;

 ,  ,  , 



где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к атому углерода основной формулы (B) и где изображенные циклы являются незамещенными;

- R^1 выбран из C_{3-7}циклоалкил, арила, гетероцикла;

и где указанный C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила; $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

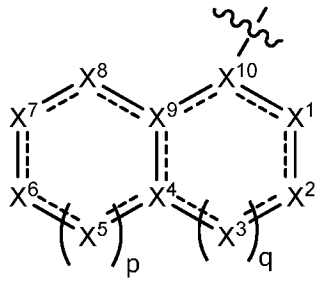
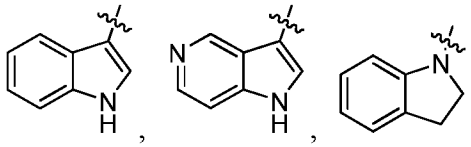
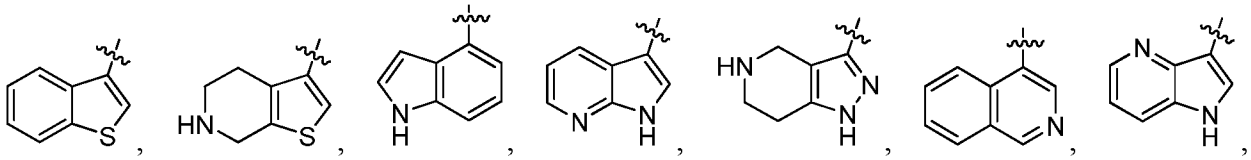
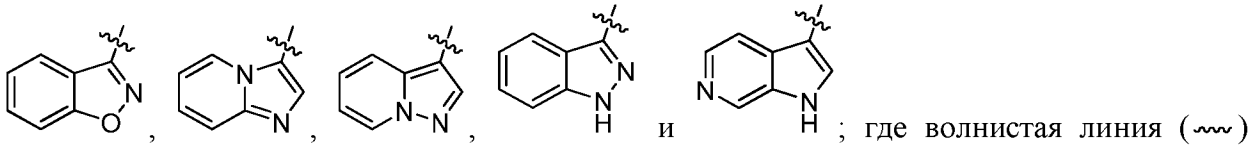
где указанный C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, $-OCF_3$, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла;

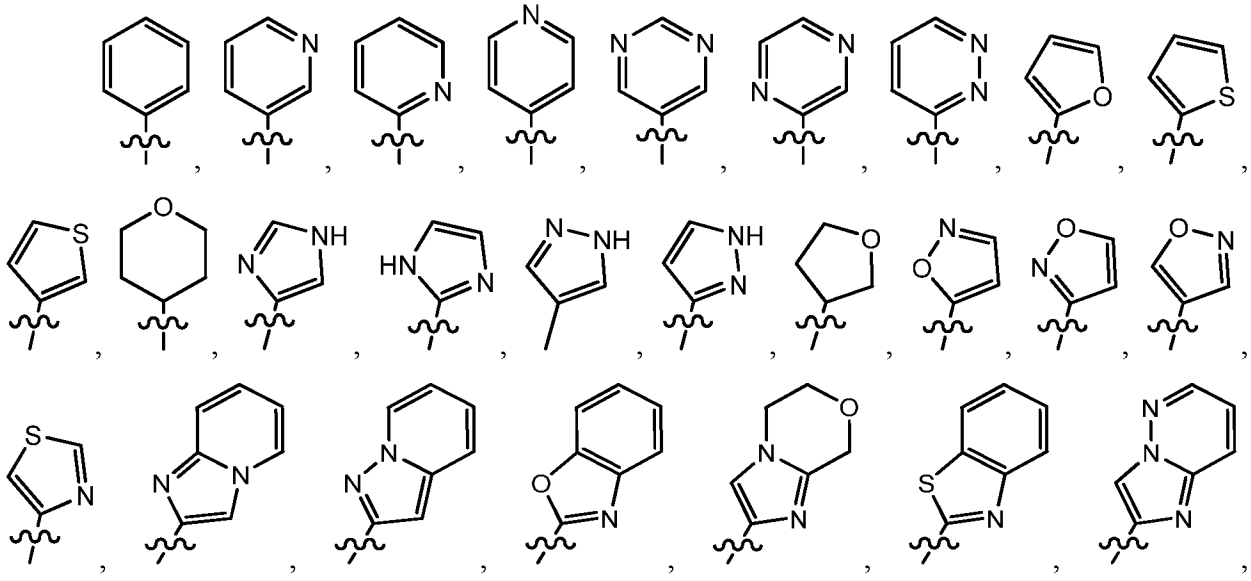
причем указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$;

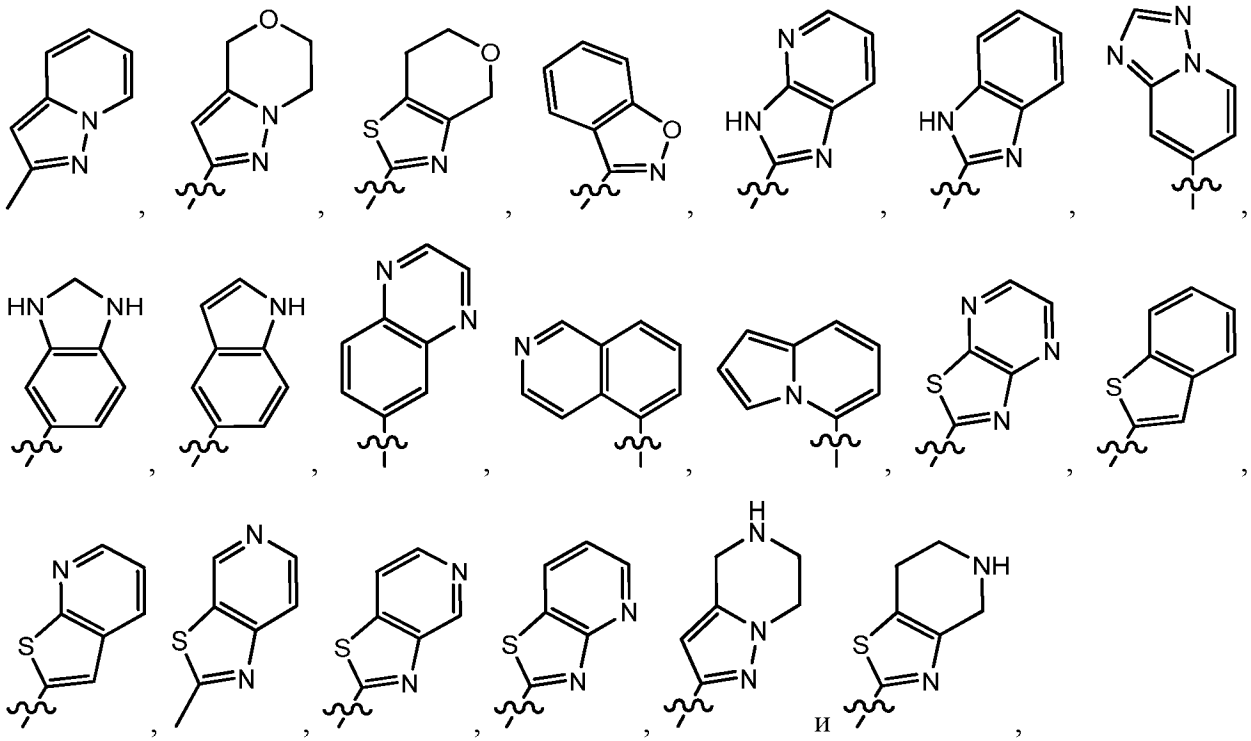
- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла.

10. Соединение по пп. 4 или 7, где

- фрагмент  выбран из  ,  ,  и ; где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к карбонилу основной формулы (B); причем указанный фрагмент замещен одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из





где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к атому углерода основной формулы (B) и где обозначенные циклы замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 выбран из C_{3-7}циклоалкила, арила, гетероцикла;

и где указанный C_{3-7}циклоалкил, арил и гетероцикл являются незамещенными;

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, сульфгидрила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-SZ^2$, =S, $-S(=O)Z^2$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, нитро, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4S(=O)_2Z^2$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, $-NZ^4C(=O)NZ^4Z^5$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, -C(=O)H, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил, гетероC_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, галогена, -SH, =S, трифторметила, $-OCF_3$, -O-C(O)Me, циано, нитро, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила; $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил, арил, гетероцикл и гетероцикл-C_{1-6}алкил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O,

галогена, -SH, =S, трифторметила, дифтометила, -O-C_{1-6}алкила, -OCF_3, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, циано, нитро, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла;

где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -$N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила, арила, C_{3-7}циклоалкила и гетероцикла.

11. Соединение по любому из пп. 2, 5, 8, где

- каждый Z^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, -NZ^4Z^5, -$NZ^4C(=O)Z^2$, -$NZ^4C(=O)$-OZ^2, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила; -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -$S(=O)_2Z^3$, -$S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, -NZ^4Z^5, -$NZ^4C(=O)Z^2$, -$NZ^4C(=O)$-OZ^2, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила; -$S(O)_2C_{1-4}$алкила и -O-C_{1-6}алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанный C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -$N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила;

и его стереоизомеры или таутомеры, сольваты или фармацевтически приемлемые соли.

12. Соединение по любому из пп. 3, 6, 9, где

- каждый Z^1, Z^{1b} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила; $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, $-O-C_{1-6}$алкила, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, $-C(=O)OH$, $-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, $-NH_2$, $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанный C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила.

13. Соединение по любому из пп. 4, 7, 10, где

- каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

и где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, $-C(O)OH$, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила; $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила;

- каждый Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя

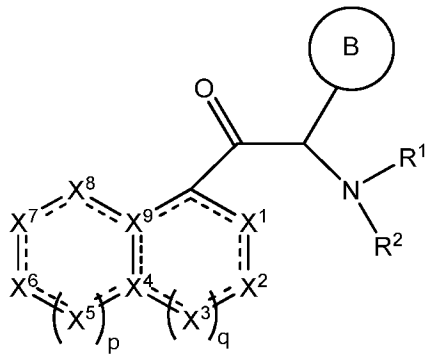
заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2, -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- каждый Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанный C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -$N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила.

14. Соединение по любому из пп. 2, 5, 8, 11, причем соединение характеризуется структурой формулы (D)



(D)

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 несмежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

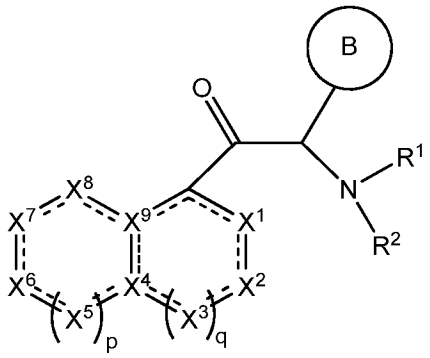
при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^9 выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^9 представляет собой гетероатом;

- p представляет собой 0, 1 или 2;

- q представляет собой 0, или 2;

- циклы B, R^1 и R^2 такие же, как определены в любом из пп. 1, 2, 5, 8.

15. Соединение по любому из пп. 3, 4, 6, 7, 9-10, 12, 13, причем соединение характеризуется структурой формулы (D)



(D),

где

- каждая пунктирная линия представляет собой необязательную двойную связь, при этом максимально 6 не смежных пунктирных линий могут образовывать двойную связь;

- каждый из X^1, X^2, X^3, X^5, X^6, X^7 и X^8 независимо выбран из CR^3, N, NR^4, O и S;

- каждый из X^4 и X^9 независимо выбран из C, CH и N;

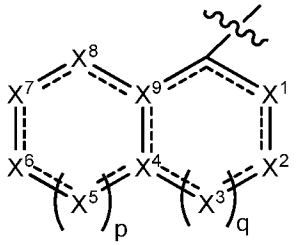
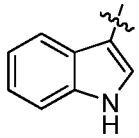
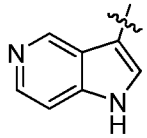
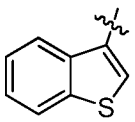
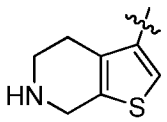
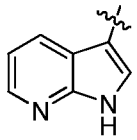
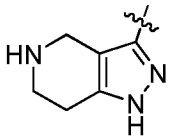
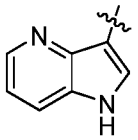
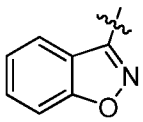
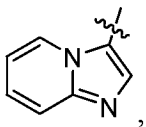
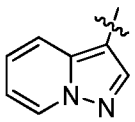
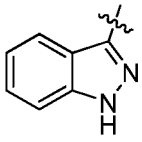
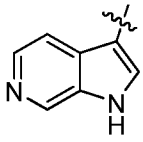
при этом по меньшей мере пять из X^1 - X^9 выбраны из CR^3, C и CH; и по меньшей мере один из X^1 - X^9 представляет собой гетероатом;

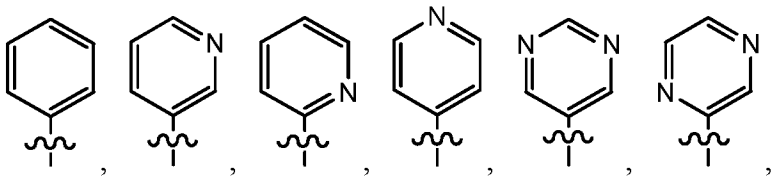
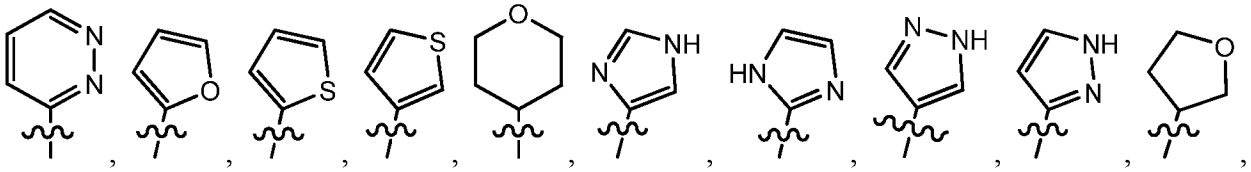
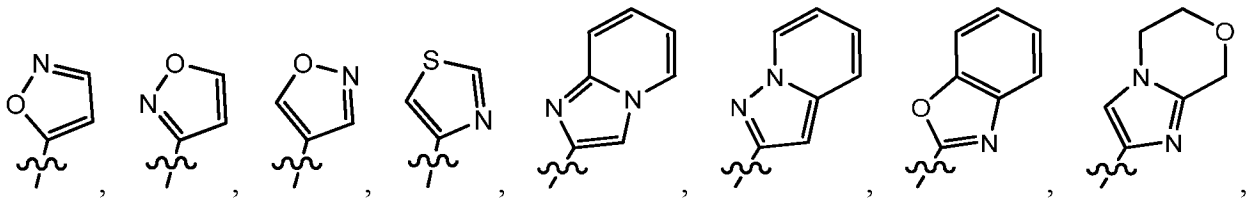
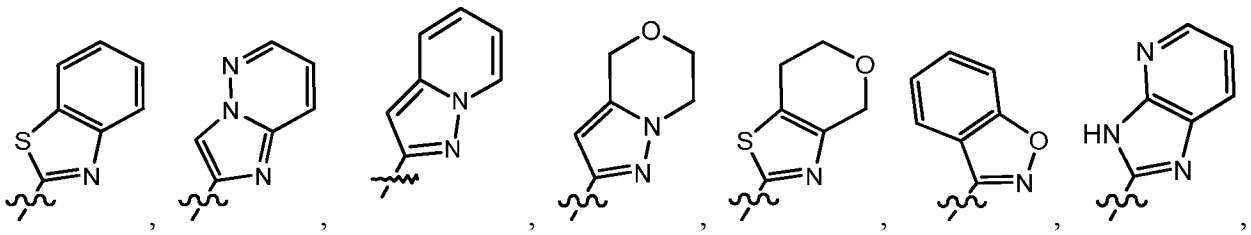
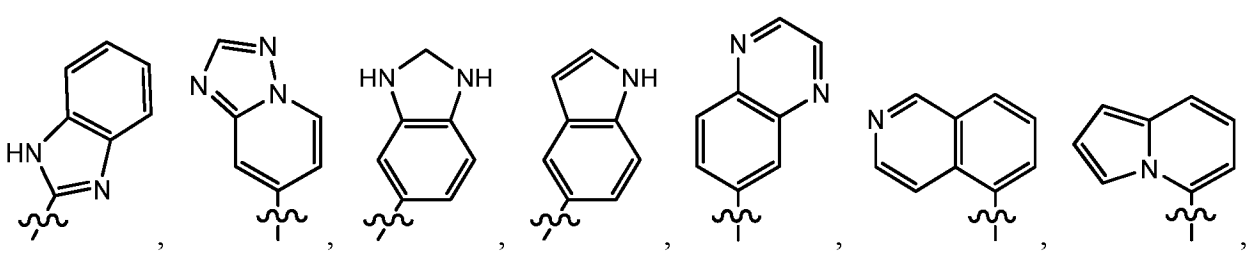
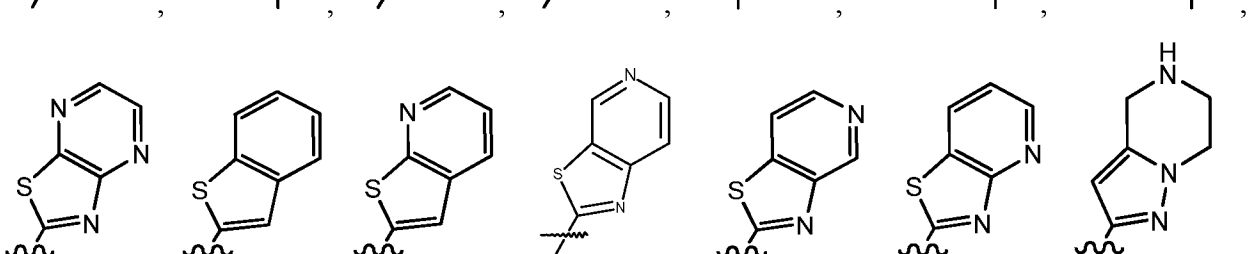
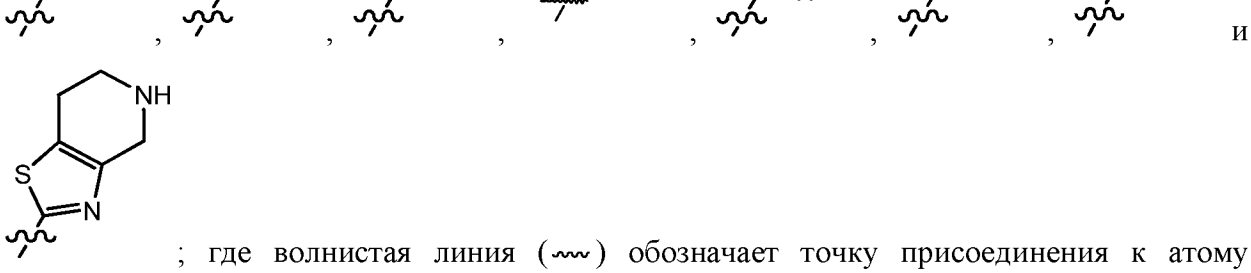
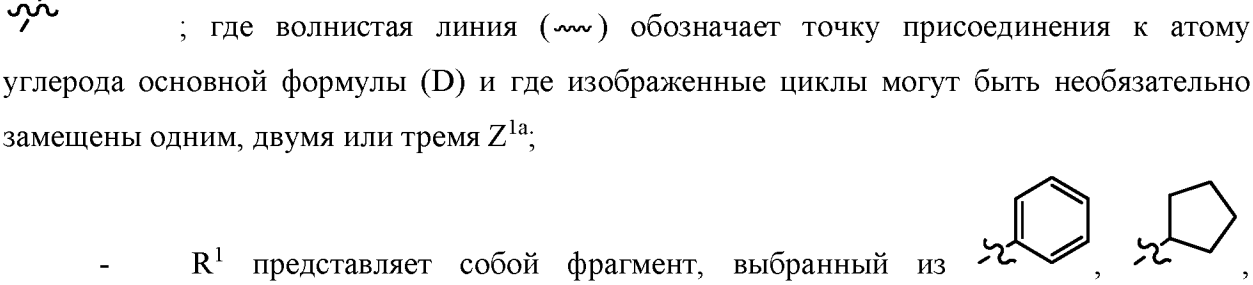
- p представляет собой 0, 1 или 2;

- q представляет собой 0, 1 или 2;

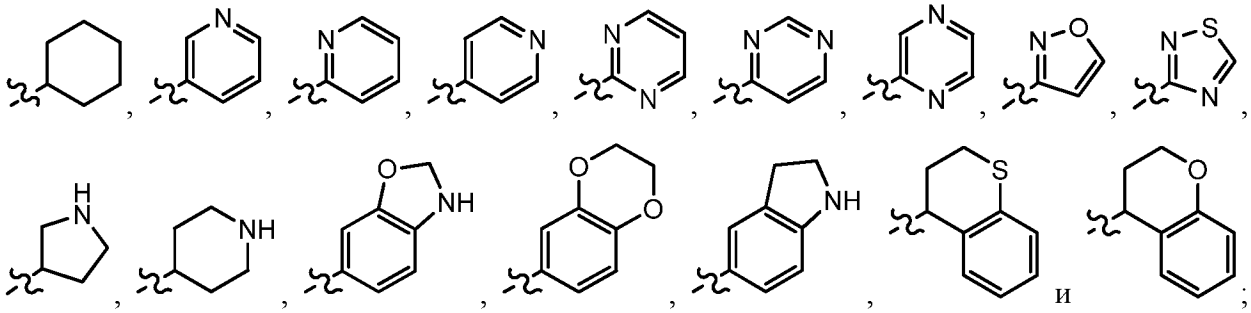
цикл B, R^1 и R^2 определены в любом из пп. 1, 3 или 4.

16. Соединение формулы (D) по п. 14, в котором

- фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; где указанный фрагмент является незамещенным;

- цикл B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  , ; где волнистая линия (〰) обозначает точку присоединения к атому углерода основной формулы (D) и где изображенные циклы могут быть необязательно замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 представляет собой фрагмент, выбранный из ,



причем фрагмент необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1b};

- Z^{1b} выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, арила и гетероцикла;

и где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила;

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила; где указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^{1a} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, гетероС$_{1-6}$алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила;

- каждый Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, =O, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероС$_{1-6}$алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C^{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, $-NH-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и $-O-C_{1-6}$алкила;

- Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, $-O-C_{1-6}$алкила, -

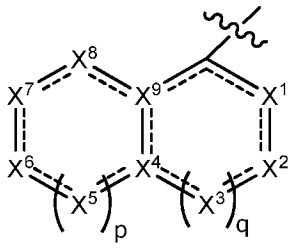
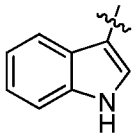
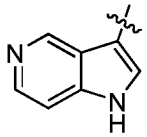
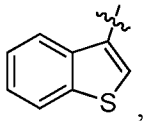
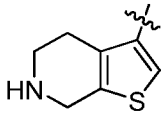
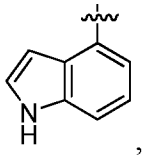
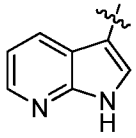
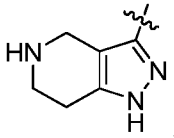
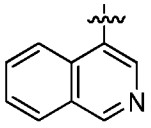
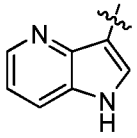
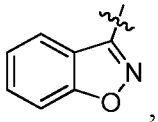
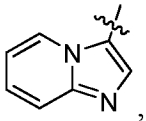
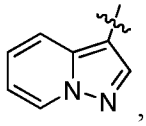
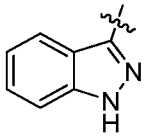
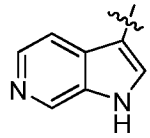
$S(=O)_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, $-C(=O)O-C_{1-4}$алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

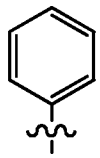
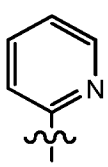
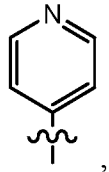
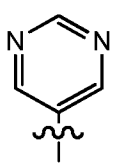
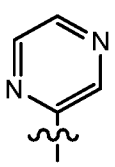
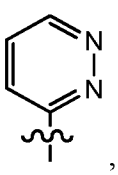
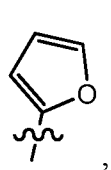
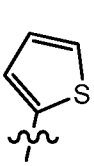
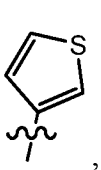
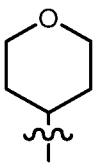
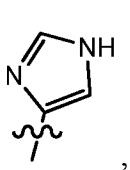
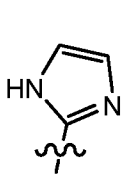
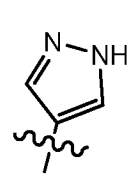
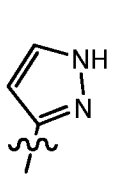
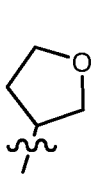
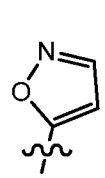
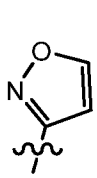
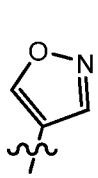
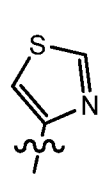
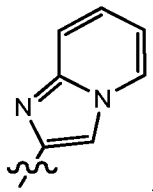
- Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

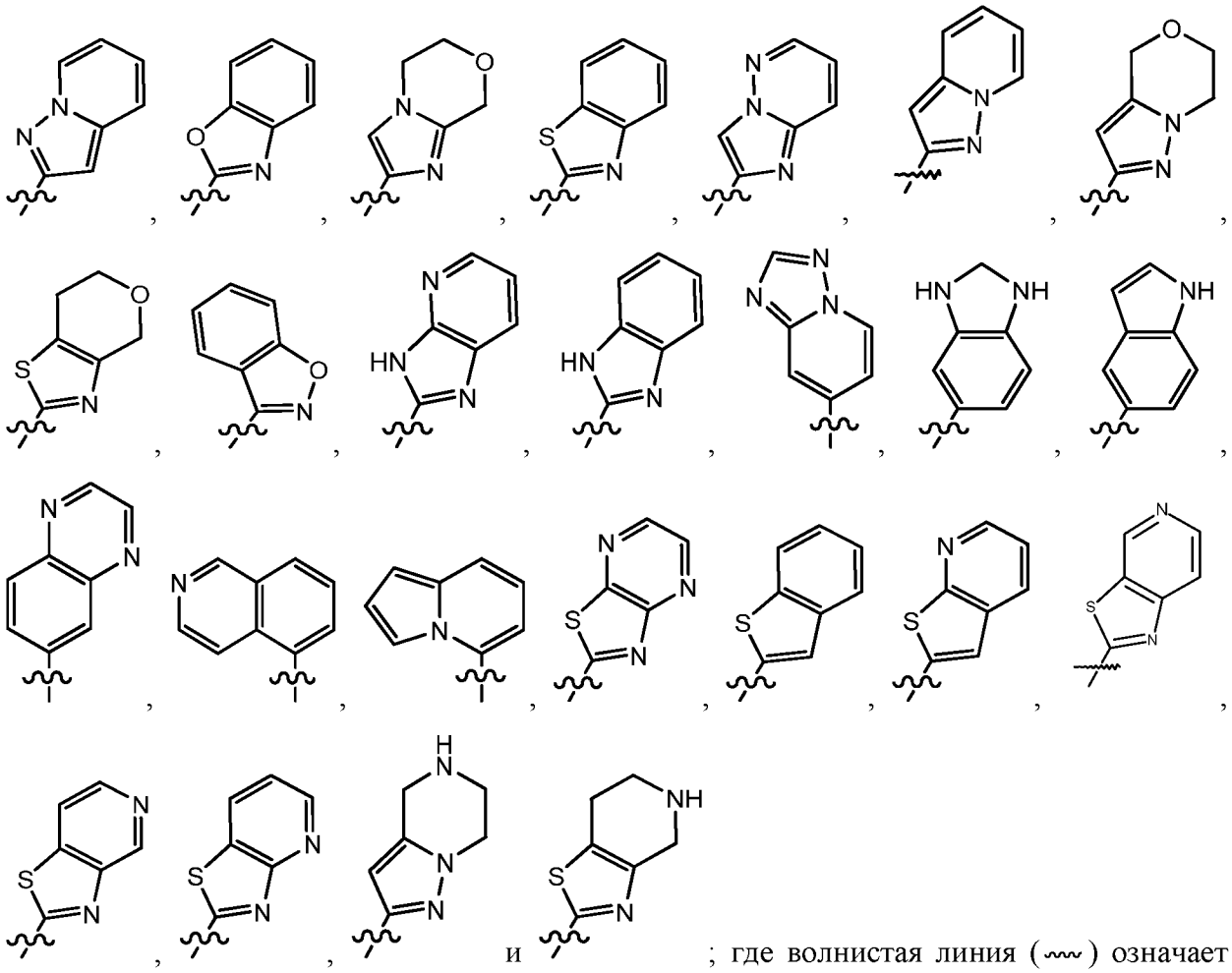
где указанный C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила.

17. Соединение формулы (D) по п. 15, где

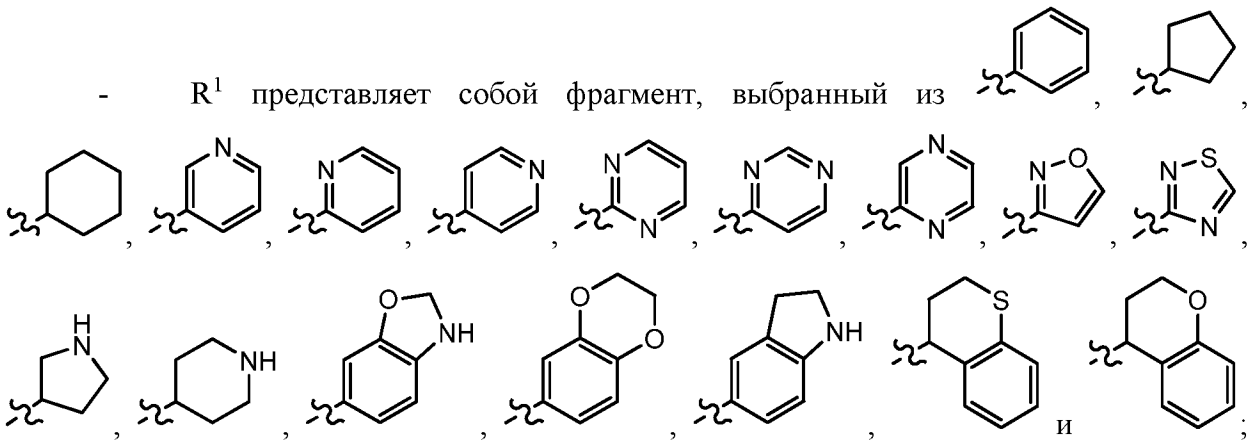
- фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; причем указанный фрагмент необязательно замещен одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,



; где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к атому углерода основной формулы (D) и где изображенные циклы являются незамещенными;

- R^1 представляет собой фрагмент, выбранный из



; причем фрагмент необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1b};

- R^2 выбран из водорода, $-C(O)Z^3$ и C_{1-6}алкила; причем указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^{1b}, Z^1 и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, $-OZ^2$, $-O-C(=O)Z^3$, $=O$, $-S(=O)_2Z^3$, $-S(=O)_2NZ^4Z^5$, трифторметила,

трифторметокси, $-NZ^4Z^5$, $-NZ^4C(=O)Z^2$, $-NZ^4C(=O)-OZ^2$, циано, $-C(=O)Z^3$, $-C(=O)OZ^2$, $-C(=O)NZ^4Z^5$, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, $-C(O)OC_{1-6}$алкила, $-NH_2$, $-NHCH_3$; $-N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, $-S(O)_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

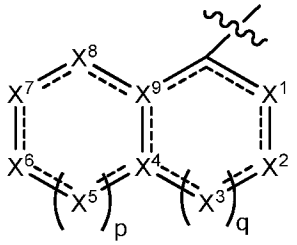
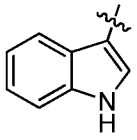
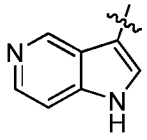
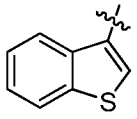
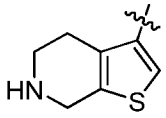
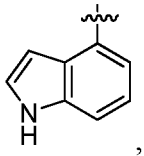
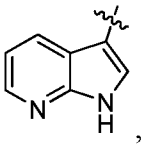
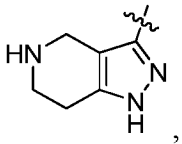
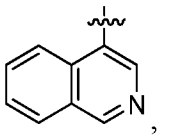
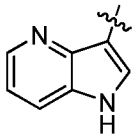
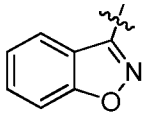
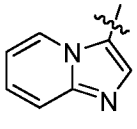
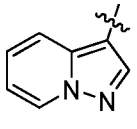
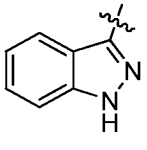
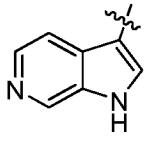
где указанный C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, $-S(=O)_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, $-NH_2$ и $-N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

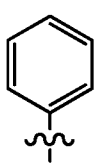
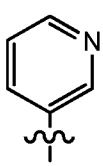
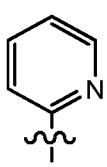
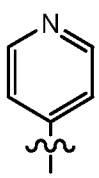
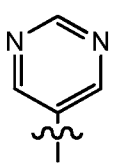
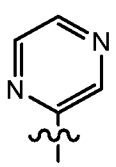
- Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

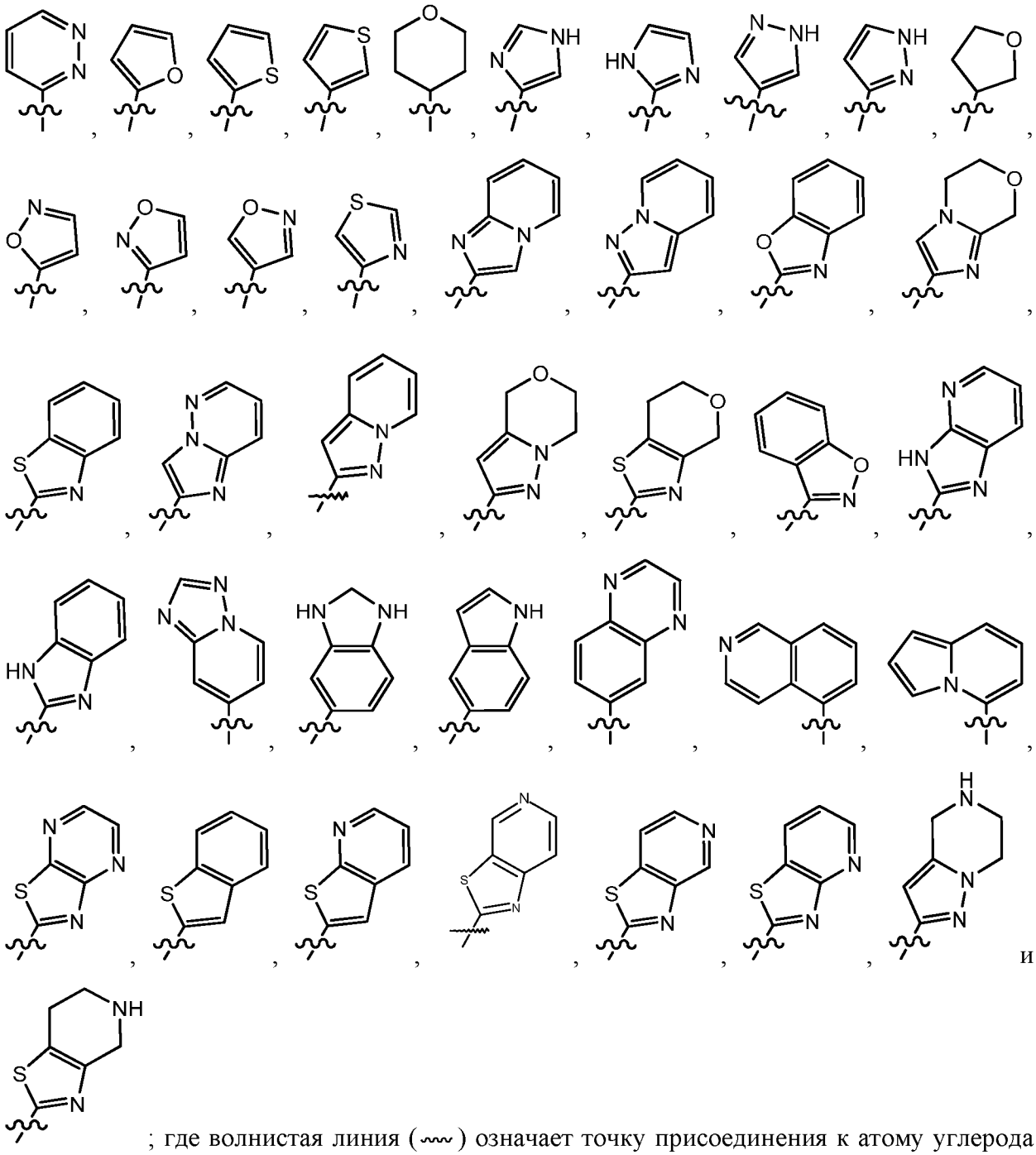
где указанный C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и $-N(CH_3)_2$;

- каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила.

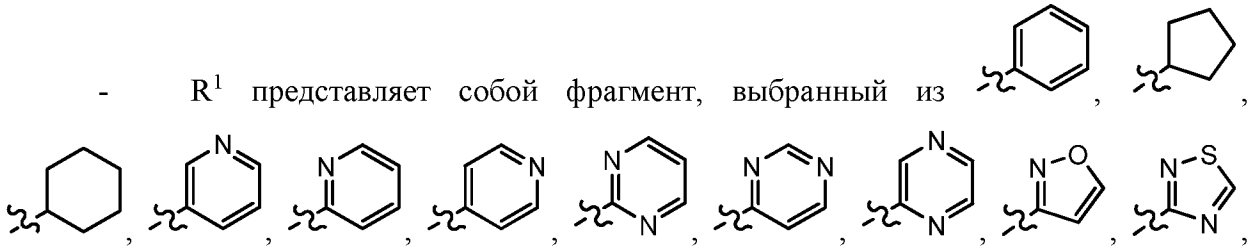
18. Соединение формулы (D) по п. 15, где

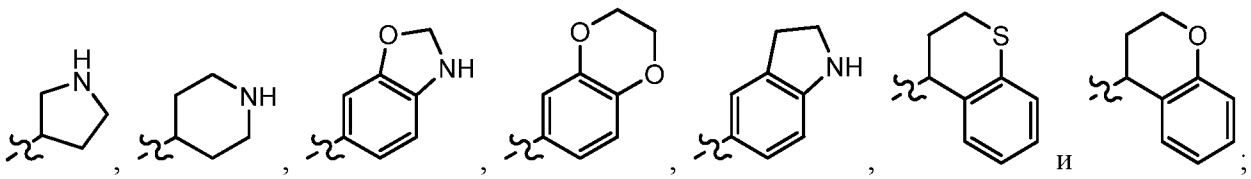
- фрагмент  выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  ,  и  ; причем указанный фрагмент замещен одним или двумя Z^1;

- цикл B выбран из  ,  ,  ,  ,  ,  ,



; где волнистая линия (〰) означает точку присоединения к атому углерода основной формулы (D) и где изображенные циклы замещены одним, двумя или тремя Z^{1a};

- R^1 представляет собой фрагмент, выбранный из 



причем фрагмент является незамещенным;

- R^2 выбран из водорода, -C(O)Z^3 и C_{1-6}алкила; причем указанный C_{1-6}алкил необязательно замещен одним, двумя или тремя Z^{1c};

- каждый Z^1, Z^{1a} и Z^{1c} независимо выбран из группы, состоящей из галогена, гидроксила, -OZ^2, -O-C(=O)Z^3, =O, -S(=O)$_2Z^3$, -S(=O)$_2NZ^4Z^5$, трифторметила, трифторметокси, -NZ^4Z^5, -NZ^4C(=O)Z^2, -NZ^4C(=O)-OZ^2, циано, -C(=O)Z^3, -C(=O)OZ^2, -C(=O)NZ^4Z^5, C_{1-6}алкила, гетероC_{1-6}алкила, арила, гетероцикла и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

где указанный C_{1-6}алкил, арил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, =O, -O-C(O)Me, циано, -C(O)OH, -C(O)OC_{1-6}алкила, -NH_2, -$NHCH_3$; -$N(CH_3)_2$, -NH-C(=O)O-C_{1-4}алкила, морфолинила, -S(O)$_2C_{1-4}$алкила и –O-C_{1-6}алкила;

- Z^2 независимо выбран из C_{1-6}алкила, арила и гетероцикл-C_{1-6}алкила;

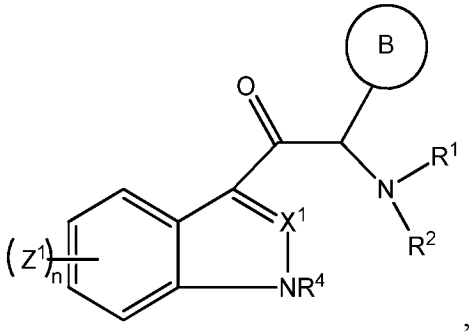
где указанный C_{1-6}алкил и арил необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из гидроксила, галогена, дифторметила, -O-C_{1-6}алкила, -S(=O)$_2C_{1-4}$алкила, -C(=O)OH, -C(=O)O-C_{1-4}алкила, -NH_2 и -$N(CH_3)_2$, пирролидинила, пиперидинила и пиперазинила;

- Z^3 независимо выбран из гидроксила, C_{1-6}алкила и гетероцикла;

где указанный C_{1-6}алкил и гетероцикл необязательно замещены одним, двумя или тремя заместителями, выбранными из C_{1-6}алкила и -$N(CH_3)_2$;

каждый Z^4 и Z^5 независимо выбран из водорода, C_{1-6}алкила и C_{3-7}циклоалкила.

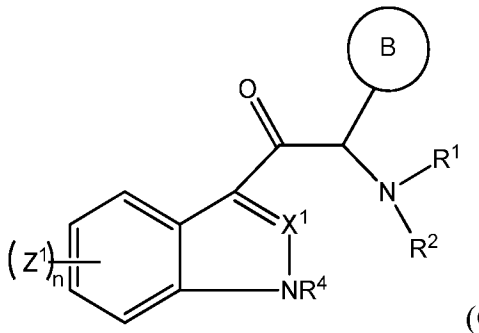
19. Соединение по любому из пп. 2, 5, 8, 11, 14, 16, причем соединение характеризуется структурой формулы (G)



(G)

где циклы B, R^1, R^2, X^1, Z^1 и R^4 такие же, как определено в любом из пп. 1, 2, 5, 8, 11, 14, 16, и n выбран из 0.

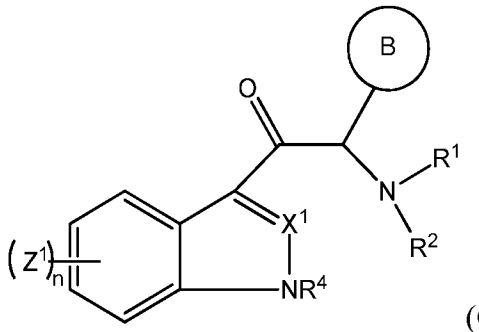
20. Соединение по любому из пп. 3, 6, 9, 12, 15, 17, причем соединение характеризуется структурой формулы (G)



(G),

где цикл B, R^1, R^2, X^1, Z^1 и R^4 определены в любом из пп. 1 или 3 и n выбран из 0; 1; 2 и 3.

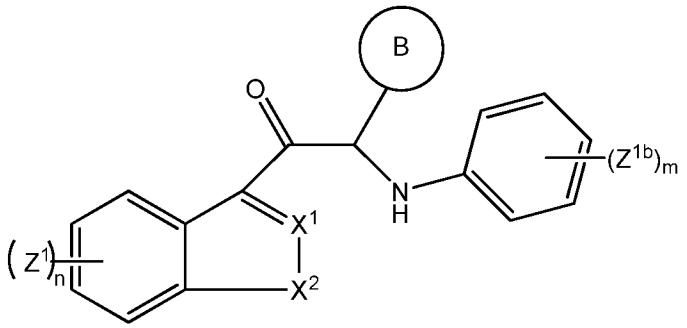
21. Соединение по любому из пп. 4, 7, 10, 13, 15, 18, причем соединение характеризуется структурой формулы (G)



(G),

где цикл B, R^1, R^2, X^1, Z^1 и R^4 определены в любом из пп. 1 или 4 и n выбран из 1; 2 и 3.

22. Соединение по любому из пп. 2, 5, 8, 11, 14, 16, причем соединение характеризуется структурой формулы (H)



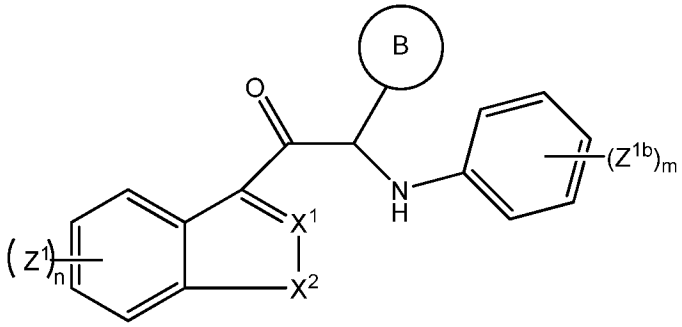
,

(H)

где

- цикл B, каждый Z^1 независимо и каждый Z^{1b} независимо такие же, как определено в любом из пп. 1, 2, 5, 8, 11, 14, 16;
- m выбран из 0, 1, 2 и 3;
- n представляет собой 0; и
- X^1 и X^2 такие же, как определены в любом из пп. 1, 2, 5, 8, 11, 14, 16.

23. Соединение по любому из пп. 3, 6, 9, 12, 15, 17, причем соединение характеризуется структурой формулы (H)



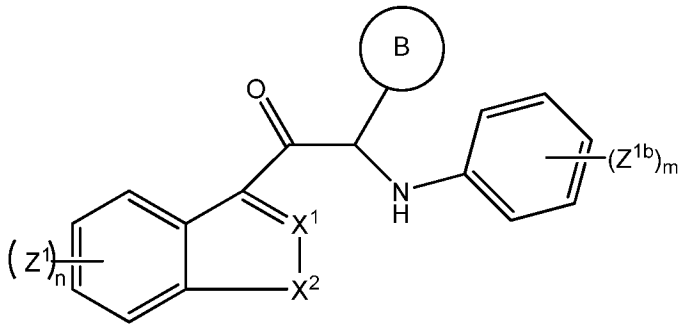
(H),

где

- цикл B, каждый Z^1 независимо и каждый Z^{1b} независимо, определены в любом из пп. 1, 3, 6, 9, 12, 15, 17,
- m выбран из 0, 1, 2 и 3;
- n выбран из 0, 1, 2 и 3; и

X^1 и X^2 определены в любом из пп. 1, 3, 6, 9, 12, 15, 17.

24. Соединение по любому из пп. 4, 7, 10, 13, 15, 18, причем соединение характеризуется структурой формулы (H)



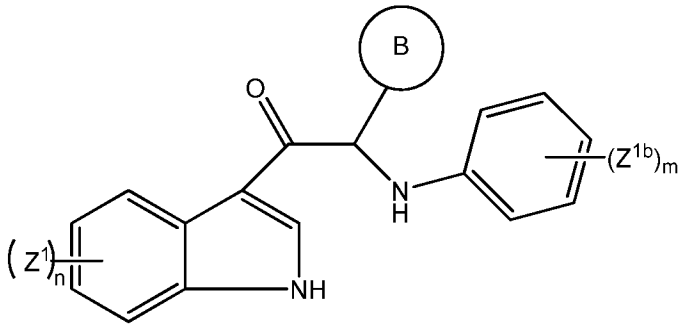
(H),

где

- цикл B, каждый Z^1 независимо и каждый Z^{1b} независимо определены в любом из пп. 1, 4, 7, 10, 13, 15, 18,
- m представляет собой 0;
- n выбран из 1, 2 и 3; и

X^1 и X^2 определены в любом из пп. 1, 4, 7, 10, 13, 15, 18.

25. Соединение по любому из пп. 2, 5, 8, 11, 14, 16, характеризующееся структурой формулы (I)



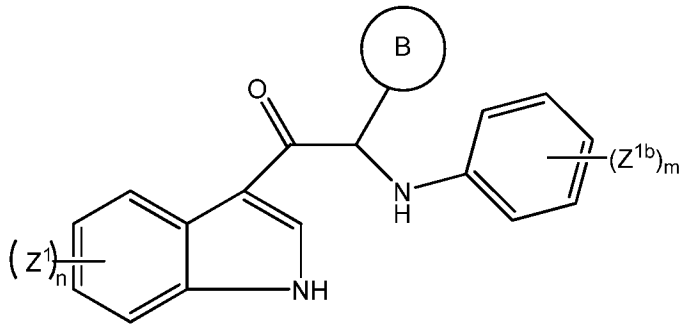
,

(I)

где

- независимо каждый Z^1 и независимо каждый Z^{1b} такие же, как определено в любом из пп. 1, 2, 5, 8, 11, 14, 16;
- цикл B определен в любом из пп. 1, 2, 5, 8, 11, 14, 16;
- n представляет собой 0; и
- m выбран из 0, 1, 2 и 3.

26. Соединение по любому из пп. 3, 6, 9, 12, 15, 17, причем соединение характеризуется структурой формулы (I)

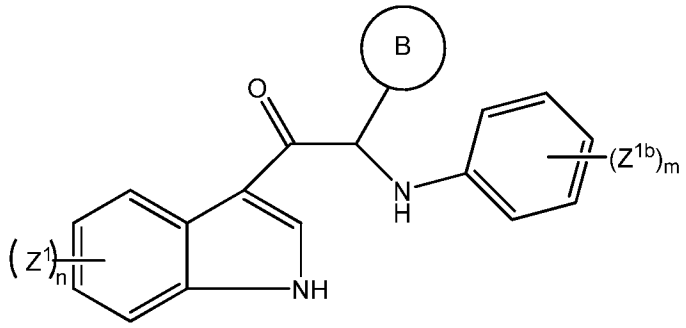


(I),

где

- каждый Z^1 независимо и каждый Z^{1b} независимо определены в любом из пп. 1, 3, 6, 9, 12, 15, 17;
- цикл B определен в любом из пп. 1, 3, 6, 9, 12, 15, 17;
- n выбран из 0, 1, 2 и 3; и
- m выбран из 0, 1, 2 и 3.

27. Соединение по любому из пп. 4, 7, 10, 13, 15, 18, причем соединение характеризуется структурой формулы (I)

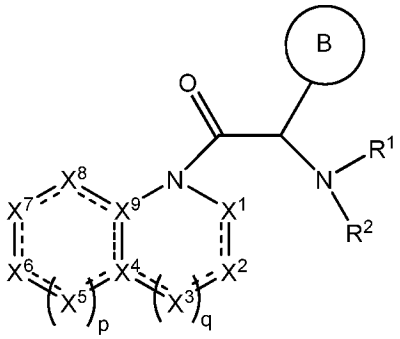


(I),

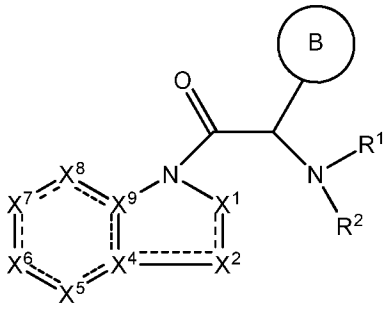
где

- каждый Z^1 независимо и каждый Z^{1b} независимо определены в любом из пп. 1, 4, 7, 10, 13, 15, 18;
- цикл B определен в любом из пп. 1, 4, 7, 10, 13, 15, 18;
- n выбран из 1, 2 и 3; и
- m представляет собой 0.

28. Соединение по любому из пп. 2-15, причем соединение характеризуется структурой формулы (D2) или (D5)

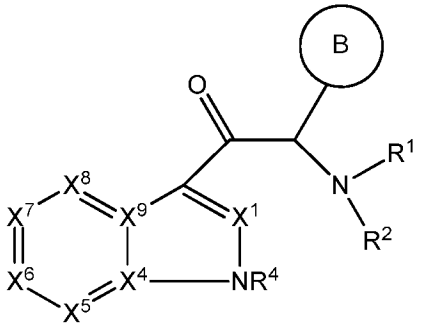


(D2)



(D5).

29. Соединение по любому из пп. 2-15, причем соединение характеризуется структурой формулы (F1)



(F1).

30. Соединение по любому из пп. 2-29, где атом углерода, замещенный циклом B, находится в R конфигурации.

31. Соединение по любому из пп. 2-29, где атом углерода, замещенный циклом B, находится в S конфигурации.

32. Лекарственный препарат для предупреждения или лечения флавивирусной инфекции у животного, который содержит эффективное количество соединения по любому из пп. 2-31.

33. Лекарственный препарат по п. 32, при котором указанным животным является млекопитающее.

34. Лекарственный препарат по п. 33, при котором указанным млекопитающим является человек.

35. Лекарственный препарат по п. 32, при котором флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию вирусом денге или вирусом желтой лихорадки.

36. Применение соединения по любому из пп. 2-31 для изготовления лекарственного препарата для лечения или предупреждения флавивирусной инфекции.

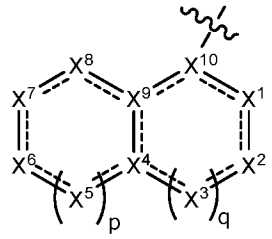
37. Применение лекарственного препарата по п. 32 для лечения или предупреждения флавивирусной инфекции.

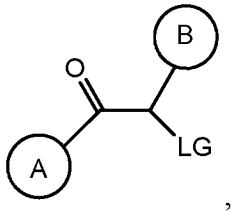
38. Применение соединения по любому из пп. 2-31 для лечения или предупреждения флавивирусной инфекции.

39. Применение по любому из пп. 1, 37-38, при котором флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию вирусом денге или вирусом желтой лихорадки.

40. Фармацевтическая композиция, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента эффективное количество соединения по любому из пп. 2-31 или его фармацевтически приемлемой соли.

41. Способ получения соединения по любому из пп. 2-31, включающий стадии:

– взаимодействия соединения формулы (X1) с амином R^1R^2NH в подходящем растворителе, причем цикл A соответствует фрагменту  формулы (B) как определено в пп. 2-31, цикл B, R^1 и R^2 характеризуются значением по любому из пп. 2-31 и LG представляет собой уходящую группу



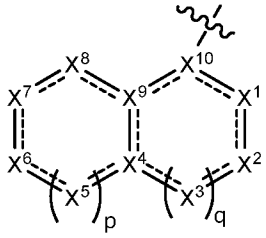
,

(X1)

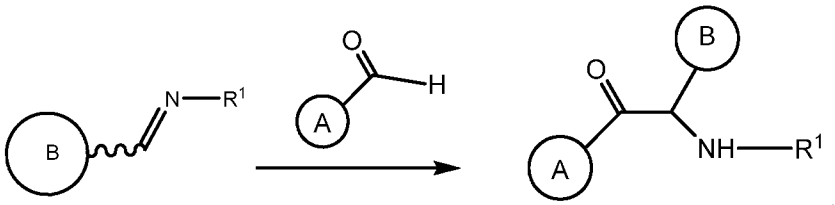
где уходящая группа выбран из атома галогена или сульфоната.

42. Способ по п. 41, при котором уходящая группа выбрана из хлора, брома и йода.

43. Способ получения соединения по любому из пп. 2-31, причем способ включает стадии:

– взаимодействия имина формулы (X2) с альдегидом формулы (X3) в присутствии катализатора и подходящего растворителя с получением соединения формулы (A1), где цикл A формулы 

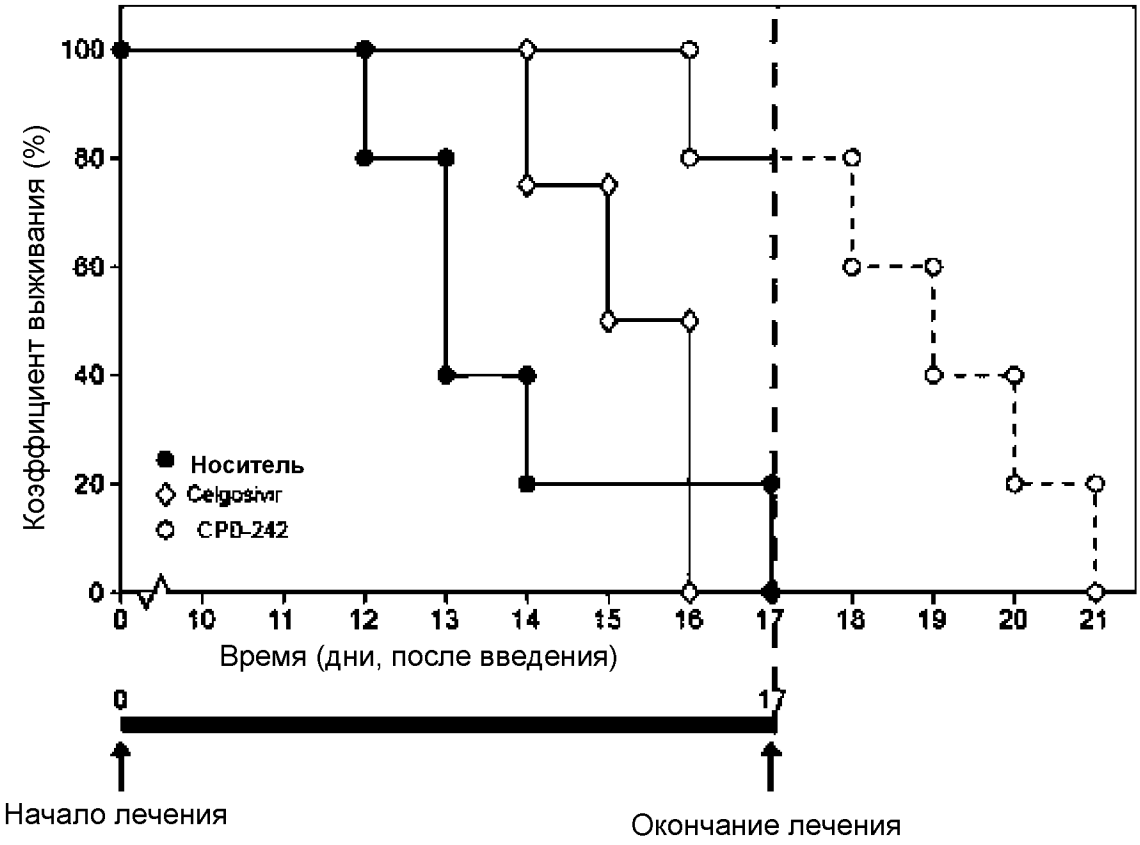
, цикл B и R^1 характеризуются значением по любому из пп. 2-31 и при условии, что в цикле A формул (X3) и (A1) атом углерода связан с карбонилом



(X2) (X3) (A1)

44. Способ лечения или профилактики флавивирусных инфекций у людей путем введения эффективного количества соединения по любому из пп. 2-31 или его фармацевтически приемлемой соли, необязательно в комбинации с одним или несколькими другими лекарственными средствами, нуждающемуся в этом пациенту.

45. Способ по п. 44, в котором флавивирусная инфекция представляет собой инфекцию, вызванную вирусом денге или вирусом желтой лихорадки.



	Среднее время гибели	p-значение (t-критерий)
Носитель	13,8 ± 1,9	
Celgosivir	15,2 ± 1,0	к носителю: 0,095
CPD-242	18,8 ± 1,9	к носителю: 0,0017 к Celgosivir: 0,0055

Фигура 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/069007

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D209/14 C07D401/08 C07D401/12 C07D401/14 C07D403/08
C07D403/10 C07D403/12 C07D405/12 C07D409/08 C07D409/12
C07D413/08 C07D413/12 C07D417/14 C07D471/04 C07D487/04
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2010/021878 A1 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV [BE]; COLBURN RAYMOND W [US]; DAX SCOTT L [US) 25 February 2010 (2010-02-25) claims 1,46,49,50 tables 7,10 pages 122/123, scheme B -----	2-6,14, 15
X	DATABASE Pubchem [Online] NCBI; 17 September 2005 (2005-09-17), XP002688023, Database accession no. CID 4793342 the whole document -----	2-8,14
	-/--	

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C.

[X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
29 November 2012	21/12/2012
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Gutke, Hans-Jürgen

1

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2012/069007

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DATABASE Pubchem [Online] NCBI; 17 September 2005 (2005-09-17), XP002688024, Database accession no. CID4796066 the whole document -----	2-8,14
X	DATABASE Pubchem [Online] NCBI; 17 September 2005 (2005-09-17), XP002688025, Database accession no. CID4849237 the whole document -----	2-8,14
X	DATABASE Pubchem [Online] NCBI; 17 September 2005 (2005-09-17), XP002688026, Database accession no. CID4793878 the whole document -----	2-8,14
X	WO 2010/091413 A1 (ENANTA PHARM INC [US]; QIU YAO-LING [US]; WANG CE [US]; YING LU [US];) 12 August 2010 (2010-08-12) claims 1,57,58,60 -----	1-8, 11-16

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/EP2012/069007

Patent doument cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2010021878 A1	25-02-2010	EP 2331499 A1	15-06-2011
		JP 2012500267 A	05-01-2012
		US 2010048589 A1	25-02-2010
		US 2012136006 A1	31-05-2012
		WO 2010021878 A1	25-02-2010
WO 2010091413 A1	12-08-2010	EP 2393359 A1	14-12-2011
		WO 2010091413 A1	12-08-2010