

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202091477 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.10.28

(22) Дата подачи заявки
2018.12.14

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 401/04 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 453/02 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/08 (2006.01)
C07D 471/10 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОСТЫХ ИНДОЛЬНЫХ ЭФИРОВ

(31) 62/599,101

(32) 2017.12.15

(33) US

(86) PCT/US2018/065591

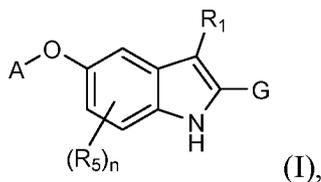
(87) WO 2019/118799 2019.06.20

(71) Заявитель:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Дикман Аларик Дж., Уитли
Брайан К., Додд Дхармпал С., Хаке
Тасир Шамсул (US)

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

(57) Раскрыты соединения формулы (I)



его N-оксиды или соли, где R₁, G, A, R₅ и n определены в настоящем описании. Также раскрыты способы применения таких соединений в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобные рецепторы 7, 8 или 9 и фармацевтические композиции, содержащие такие соединения. Эти соединения применимы при лечении воспалительных и аутоиммунных заболеваний.

A1

202091477

202091477

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ СОЕДИНЕНИЯ ПРОСТЫХ ИНДОЛЬНЫХ ЭФИРОВ

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственную заявку

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/599 101, поданной 15 декабря 2017 года, которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

Предпосылки настоящего изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к замещенным соединениям простых индольных эфиров, пригодным в качестве ингибиторов передачи сигналов с участием Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинаций. Настоящее изобретение относится к замещенным соединениям простых индольных эфиров, композициям, содержащим такие соединения, и способам их применения. Настоящее изобретение дополнительно относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение по настоящему изобретению, которые можно применять для лечения патологических состояний, связанных с модуляцией TLR, таких как воспалительные и аутоиммунные заболевания, и к способам ингибирования активности TLR у млекопитающего.

Представители семейства рецепторов Toll/IL-1 являются важными регуляторами воспаления и резистентности хозяина. Семейство Toll-подобных рецепторов распознает молекулярные паттерны инфекционных организмов, в том числе бактерий, грибов, паразитов и вирусов (обзор см. Kawai, T. et al., *Nature Immunol.*, 11:373-384 (2010)). Связывание лиганда с рецептором индуцирует димеризацию и рекрутинг адаптерных молекул к консервативному цитоплазматическому мотиву в рецепторе, называемом доменом рецептора Toll/IL-1 (TIR). За исключением TLR3, все TLR рекрутируют адаптерную молекулу MyD88. Представители семейства рецепторов IL-1 также содержат цитоплазматический мотив TIR и рекрутируют MyD88 при связывании с лигандом (обзор см. Sims, J.E. et al., *Nature Rev. Immunol.*, 10:89-102 (2010)).

Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой семейство эволюционно консервативных трансмембранных рецепторов врожденного иммунитета, которые задействованы в первой линии обороны. В качестве рецепторов распознавания образов TLR

защищают от чужеродных молекул, активируемых связанными с патогеном молекулярными паттернами (PAMP), или от поврежденной ткани, активируемой связанными с опасностью молекулярными паттернами (DAMP). Всего было выявлено 13 представителей семейства TLR, 10 из которых у человека, покрывающих либо поверхность клетки, либо эндосомный компартмент. TLR7/8/9 входят в число рецепторов, которые расположены в эндосомном компартменте и ответственны за ответную реакцию на одноцепочечную РНК (TLR7 и TLR8) или метилированную одноцепочечную ДНК, содержащую цитозин-фосфат-гуаниновые (CpG) мотивы (TLR9).

Активация TLR7/8/9 может инициировать ряд воспалительных реакций (выработку цитокинов, активацию В-клеток и выработку IgG, реакцию с участием интерферона I типа). В случае аутоиммунных нарушений аберрантная длительная активация TLR7/8/9 приводит к ухудшению болезненных состояний. Тогда как было показано, что сверхэкспрессия TLR7 у мышей обостряет аутоиммунное заболевание, было обнаружено, что нокаут TLR7 у мышей защищает от развития заболевания склонных к заболеванию волчанкой MRL/lpr мышей. При двойном нокауте TLR7 и 9 наблюдали дополнительную усиленную защиту.

Поскольку лечение, предусматривающее модуляцию цитокинов, выработки IFN и активности В-клеток, может давать полезный эффект при многих патологических состояниях, сразу становится очевидным, что новые соединения, способные модулировать TLR7, и/или TLR8, и/или TLR9, и способы применения таких соединений могут давать существенные терапевтические преимущества для широкого спектра пациентов.

Настоящее изобретение относится к новому классу замещенных соединений простых индольных эфиров, которые, как было обнаружено, являются эффективными ингибиторами передачи сигналов с участием TLR7/8/9. Данные соединения предусмотрены как пригодные в качестве фармацевтических препаратов с требуемой стабильностью, биодоступностью, терапевтическим индексом и значениями токсичности, которые важны для возможности их применения в качестве лекарственных средств.

Краткое раскрытие настоящего изобретения

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I), которые применимы в качестве ингибиторов передачи сигналов через Toll-подобный рецептор 7, 8 или 9 и применимы для лечения пролиферативных заболеваний, аллергических заболеваний, аутоиммунных заболеваний и воспалительных заболеваний, или их стереоизомерам, N-оксидам, таутомерам, фармацевтически приемлемым солям, сольватам или пролекарствам.

Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, содержащим фармацевтически приемлемый носитель и по меньшей мере одно из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеры, таутомеры, фармацевтически приемлемые соли, сольваты или пролекарства.

Настоящее изобретение также относится к способу ингибирования Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения пролиферативных, метаболических, аллергических, аутоиммунных и воспалительных заболеваний, предусматривающему введение нуждающемуся в таком лечении хозяину терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного из соединений по настоящему изобретению или их стереоизомеров, таутомеров, фармацевтически приемлемых солей, сольватов или пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения заболевания или нарушения, связанного с активностью Toll-подобного рецептора 7, 8 или 9, причем способ предусматривает введение нуждающемуся в этом млекопитающему по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств.

Настоящее изобретение также относится к способам и промежуточным соединениям для получения соединений формулы (I), включая в себя их соли, сольваты и пролекарства.

Настоящее изобретение также относится по меньшей мере к одному из соединений формулы (I) или их солям, сольватам и пролекарствам для применения в терапии.

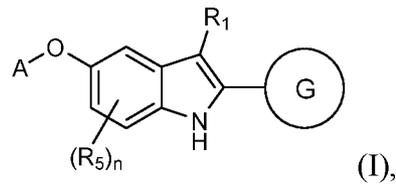
Настоящее изобретение также относится к применению по меньшей мере одного из соединений формулы (I) или их солей, сольватов и пролекарств для изготовления лекарственного средства для лечения или профилактики связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9 состояний, таких как аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Соединение формулы (I) и композиции, содержащие соединения формулы (I), могут быть использованы для лечения, профилактики или устранения различных связанных с Toll-подобным рецептором 7, 8 или 9 состояний. Фармацевтические композиции, содержащие эти соединения, применимы для лечения, профилактики или замедления прогрессирования заболеваний или нарушений в различных терапевтических областях, таких как аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, воспалительные заболевания и пролиферативные заболевания.

Эти и другие особенности настоящего изобретения будут изложены в расширенной форме, поскольку раскрытие представлено далее.

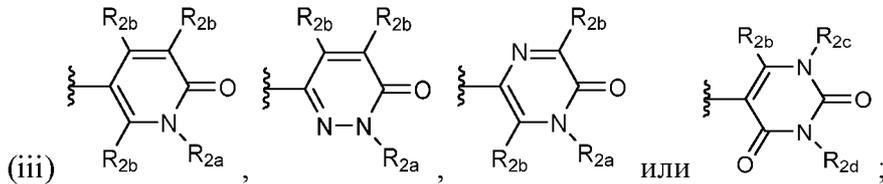
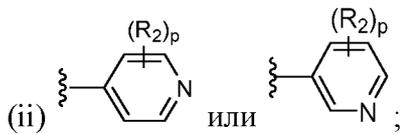
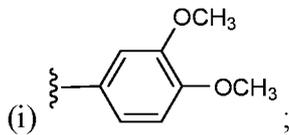
Подробное описание настоящего изобретения

Первый аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I):

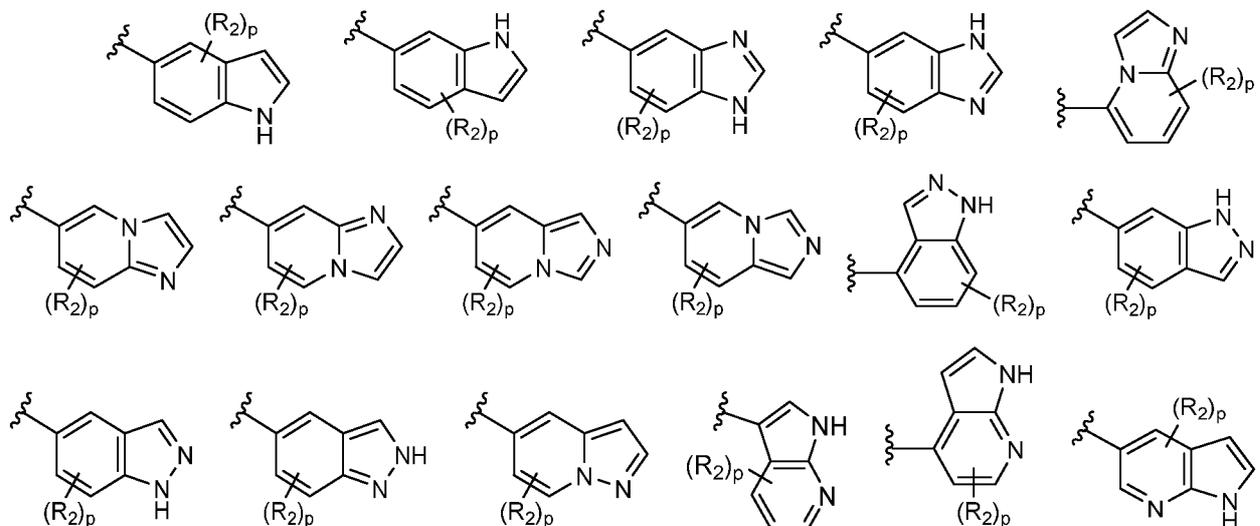


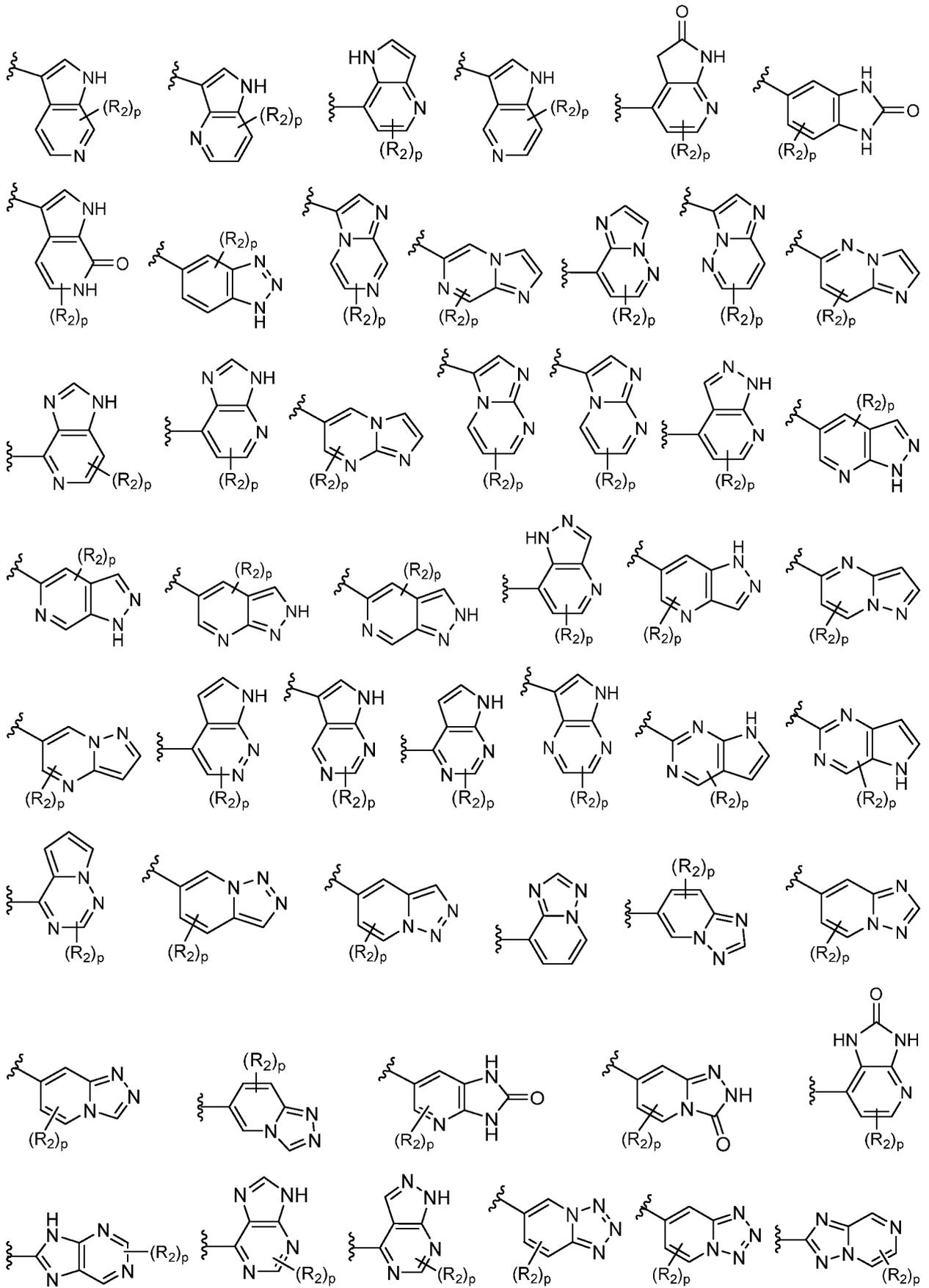
его N-оксиду или соли, где:

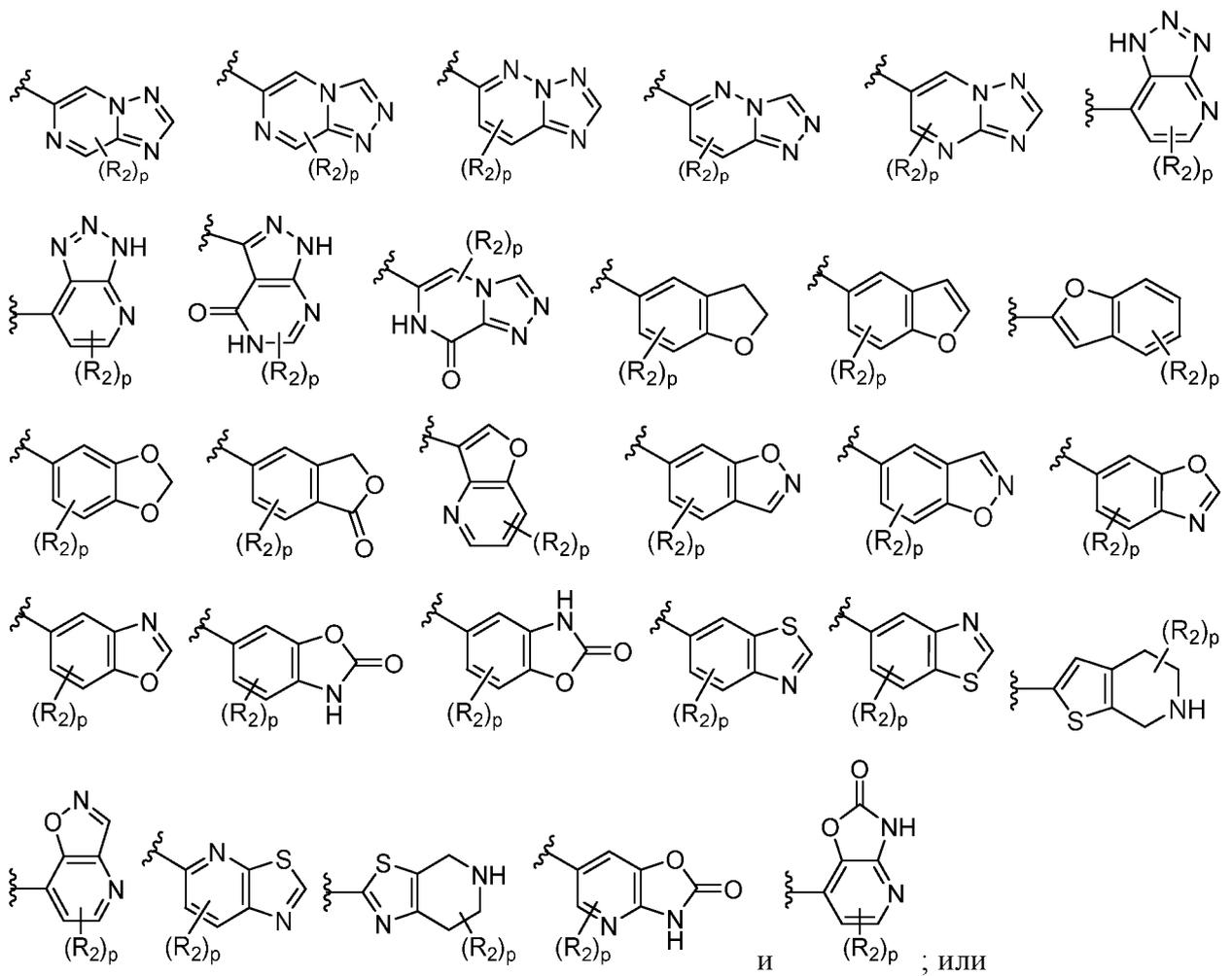
G представляет собой:



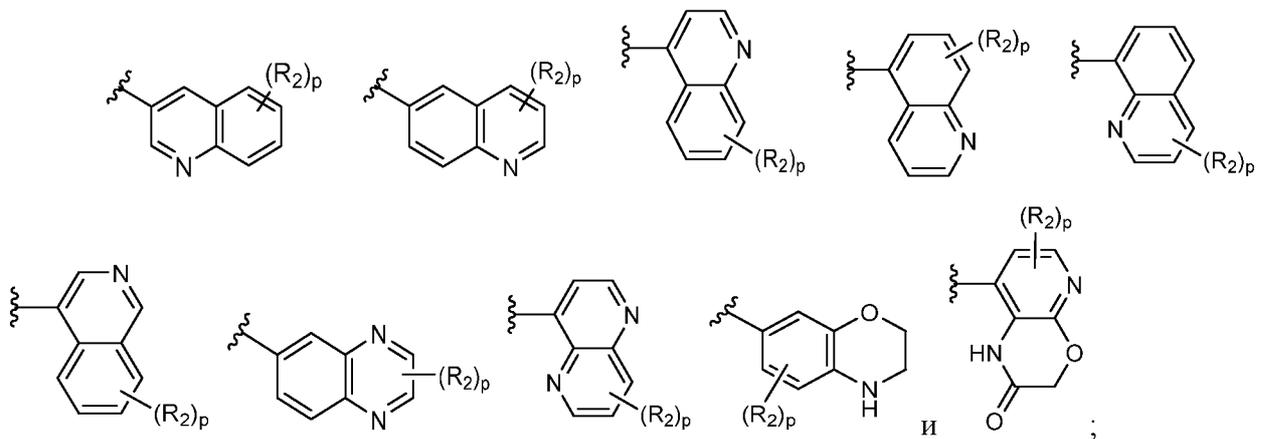
(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:







(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой $-L-R_6$;

L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}O-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)_{0-4}-$ или $-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)_{0-4}-$;

R_1 представляет собой H, Cl, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксилалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, $-CR_v=CH_2$, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил) или тетрагидропиранил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ гидроксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6}$ алкоксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}$ фторалкил), $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{фенил})$, $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-\text{C}(\text{O})(\text{тиазолил})$;

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H , галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CR}_x=\text{CH}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил);

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при условии, если один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

каждый R_5 независимо представляет собой F , Cl , $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-\text{OCH}_3$;

R_6 представляет собой:

(i) $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OH}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CHFCR}_x\text{R}_x\text{OH}$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, имидазолил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиридинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 3 R_{6a} ;

каждый R_{6a} независимо представляет собой F , Cl , $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_y$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$,

$-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}$ (фенил), оксетанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, изопропилпиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или $-\text{O}$ (пиперидинил);

R_v представляет собой H, C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил;

каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

n представляет собой ноль, 1 или 2; и

r представляет собой ноль, 1, 2, 3 или 4.

Второй аспект настоящего изобретения относится по меньшей мере к одному соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где:

G определен в первом аспекте;

A представляет собой $-\text{L}-\text{R}_6$;

L представляет собой связь, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CR}_x(\text{OH})-$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{O}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$ или $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-4}-$;

R_1 представляет собой H, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, $-\text{CR}_v=\text{CH}_2$, C_{3-6} циклоалкил, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил) или тетрагидропиранил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, $-\text{NO}_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OH}$, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{1-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{OC}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ гидроксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6}$ алкоксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}$ фторалкил), $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2$ (фенил), $-\text{NR}_x\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-\text{C}(\text{O})$ (тиазолил);

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{CH}_2$ (фенил), тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, галоген, $-CN$, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-3}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CR_x=CR_xR_x$ или $-CR_x=CH(C_{3-6}$ циклоалкил);

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при условии, если один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-OCH_3$;

R_6 представляет собой:

(i) $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-3}OH$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x$ или $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{1-2}CHF CR_xR_xOH$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 3 R_{6a} ;

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, Cl, $-OH$, $-CN$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-(CR_xR_x)_{1-2}S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-C(O)(CR_xR_x)_{1-2}NR_xR_x$, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или $-O$ (пиперидинил);

R_v представляет собой H, C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил;

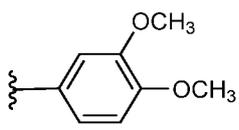
каждый R_x независимо представляет собой H или $-CH_3$;

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

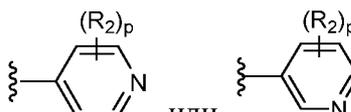
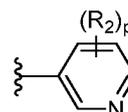
n представляет собой ноль, 1 или 2; и

r представляет собой ноль, 1, 2, 3 или 4.

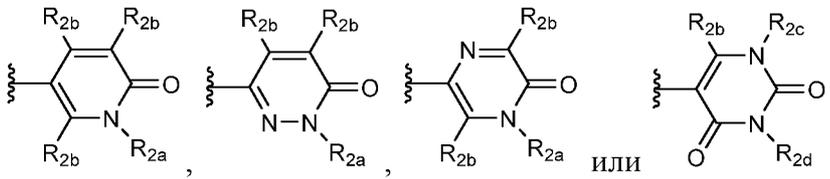
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

G представляет собой:  ; и A, R_1 , R_5 и n определены в первом аспекте или во втором аспекте.

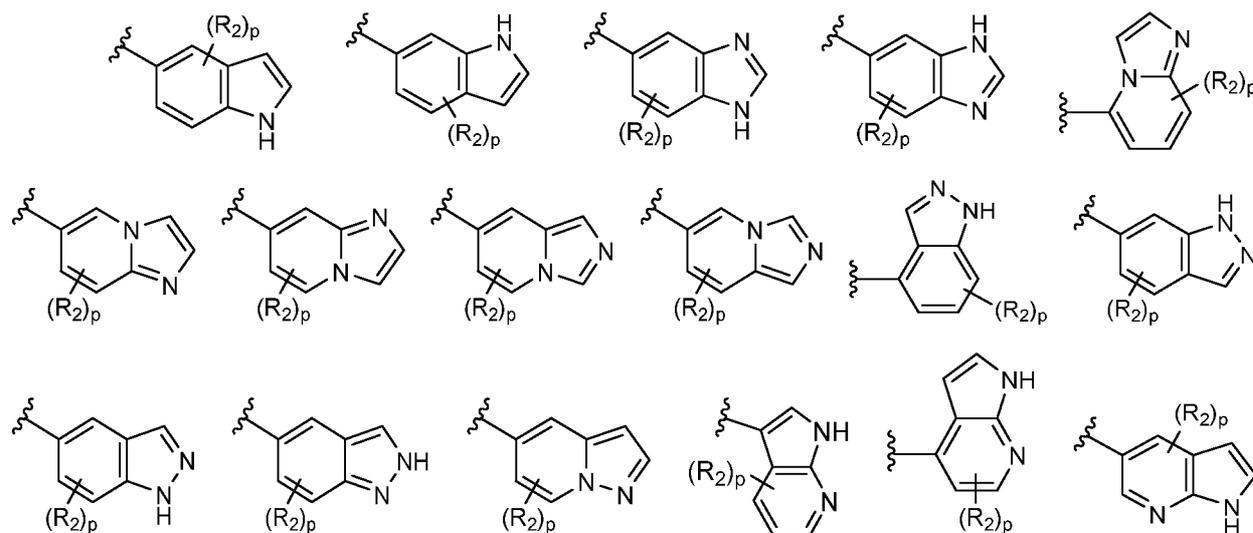
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду

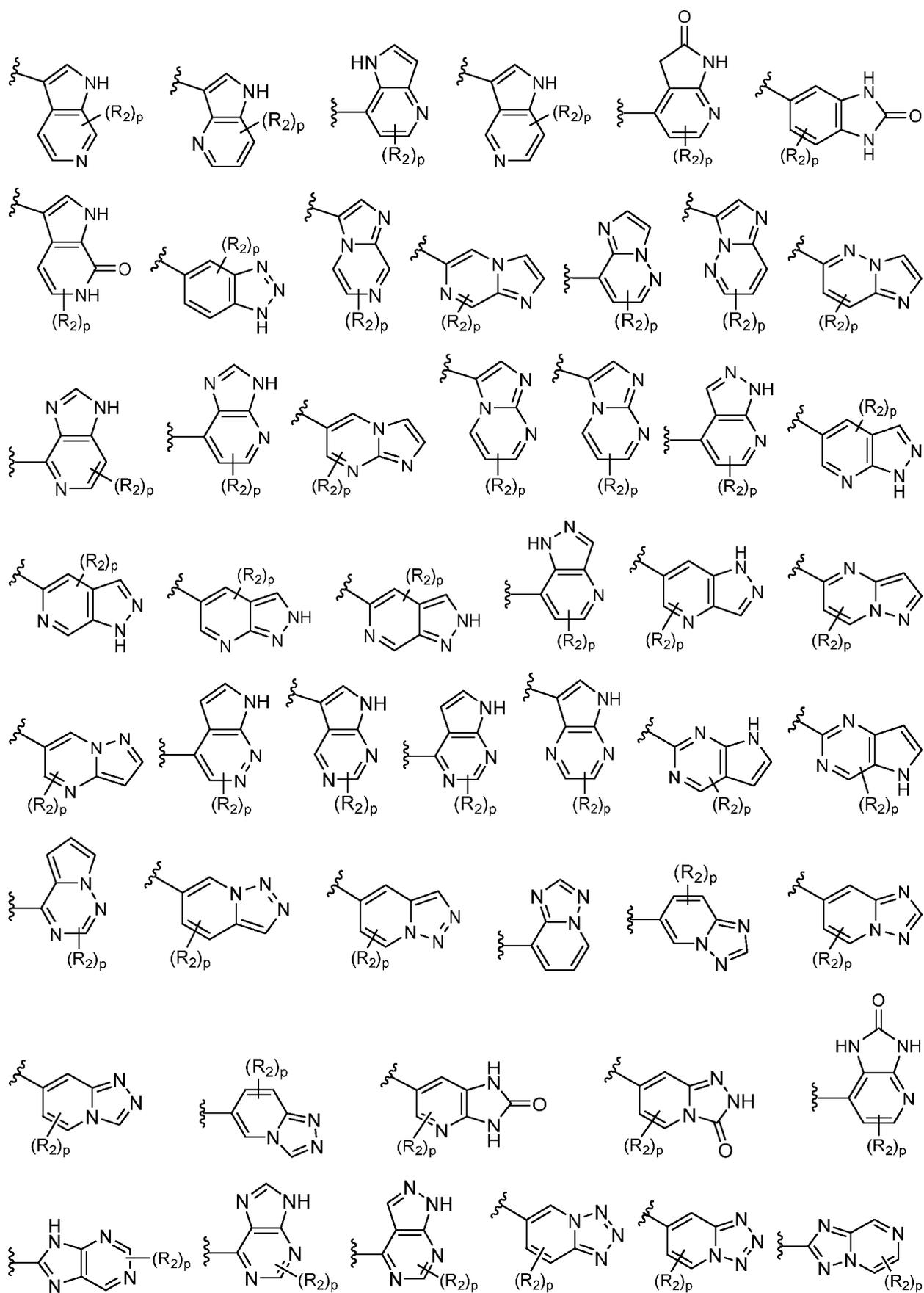
или соли, где G представляет собой:  или  ; и A, R₁, R₂, R₅, n и p определены в первом аспекте или во втором аспекте.

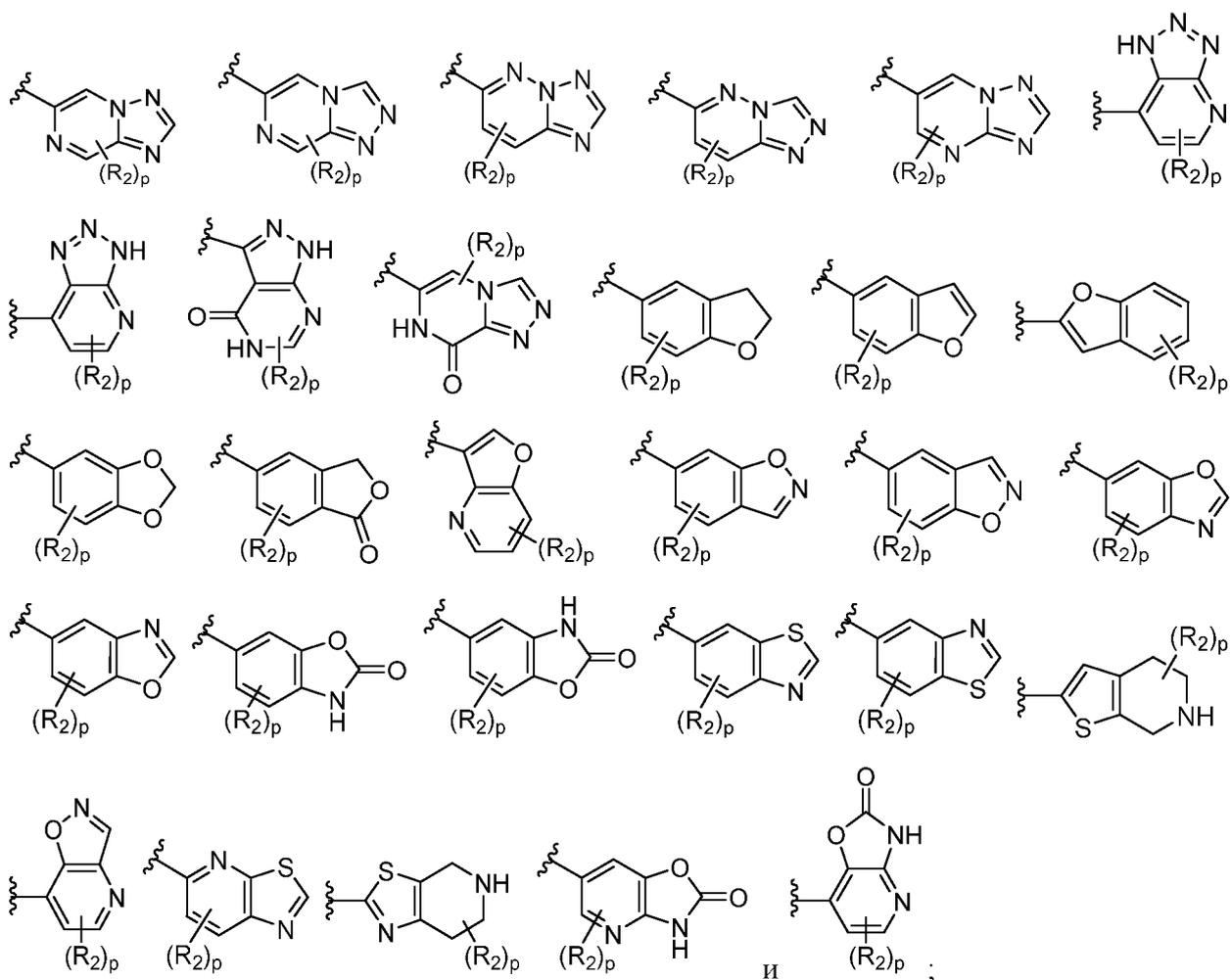
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где

G представляет собой  ; и A, R₁, R_{2a}, R_{2b}, R_{2c}, R_{2d}, R₅, R_x, n и p определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{2a} представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₄ гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₃OCH₃, C₃₋₆ циклоалкил, -CH₂C(O)NR_xR_x, -CH₂(C₃₋₆ циклоалкил), -CH₂(фенил), тетрагидрофуранил или фенил; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, -CN, -NR_xR_x, C₁₋₆ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, -(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₂ алкил), -(CH₂)₀₋₂C(O)NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₃(циклопропил), -C(O)O(C₁₋₂ алкил), -C(O)NR_x(C₁₋₃ алкил), -CR_x=CH₂ или -CH=CH(C₃₋₆ циклоалкил). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{2a} представляет собой -CH₃; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или -CH₃.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где G представляет собой 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:

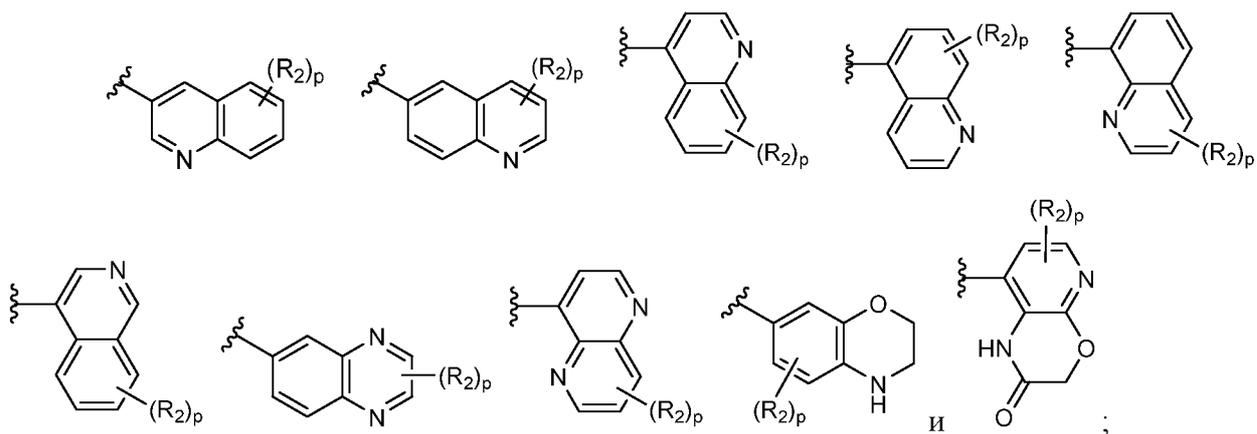






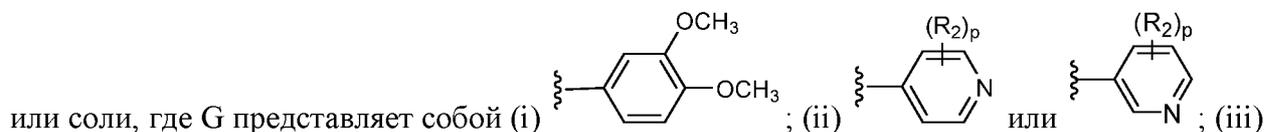
и A, R₁, R₂, R₅, n и p определены в первом аспекте или во втором аспекте.

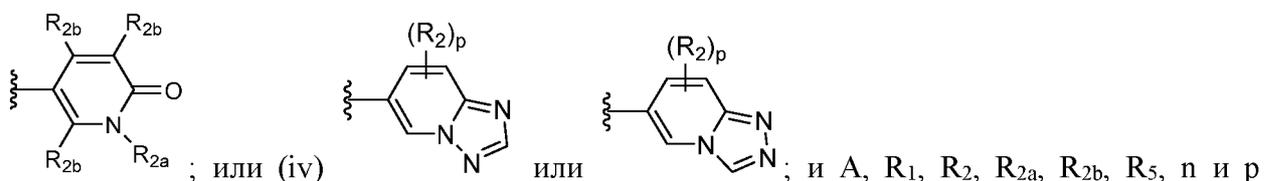
Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где G представляет собой 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



и A, R₁, R₂, R₅, n и p определены в первом аспекте или во втором аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду





определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой –CH₂CH₃ или –CH(CH₃)₂; каждый R₂ независимо представляет собой –CH₃ или –OCH₃; R_{2a} представляет собой –CH₃; каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или –CH₃; L представляет собой связь, –CH₂–, –CH₂CH₂–, –CH₂C(O)–, –CH₂C(O)NH–, –CH₂C(O)N(CH₃)–, –CH₂C(O)NHCH₂– или –CH₂C(O)NHCH₂CH₂–; R₆ представляет собой: (i) –CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂C(O)NHCH₂CH₂NH₂ или –CH₂C(O)NHCH₂CHFC(CH₃)₂OH; или (ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азапиро[5.5]ундеканил, азетидинил, циклогексил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 2 R_{6a}; каждый R_{6a} независимо представляет собой F, –OH, –CH₃, –CH₂CH₂CH₃, –C(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂CH₂CF₃, –CH₂CH₂CH₂CF₃, –CH₂CH₂OH, –CH₂CH₂CH₂OH, –CH₂CH(CH₃)OH, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –NH₂, –N(CH₃)₂, –CH₂NH₂, –CH₂CH₂NH₂, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –CH₂C(O)OH, –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –C(O)CH₂N(CH₃)₂, –CH₂(фенил), морфолинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изопропилпиперидинил, изобутилпиперидинил или –O(пиперидинил); n представляет собой ноль; и p представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R₁ представляет собой H, Cl, –CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₃ фторалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ гидроксифторалкил, C₃₋₆ циклоалкил, –CH₂(C₃₋₆ циклоалкил) или –C(O)O(C₁₋₃ алкил); и G, A, R₅ и n определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой H, Cl, –CN, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ гидроксиалкил или –C(O)O(C₁₋₂ алкил). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₁ представляет собой –CH₂CH₃ или –CH(CH₃)₂.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, Br, –CN, –OH, –NO₂, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₃ гидроксиалкил, C₁₋₃ аминоалкил, –OCH₂OH, –(CH₂)₀₋₂O(C₁₋₄ алкил), C₁₋₂ фторалкокси, –(CH₂)₁₋₂O(C₁₋₃ алкил), –O(CH₂)₁₋₂OC(O)(C₁₋₂

алкил), $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-2}$ алкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-5}$ гидроксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-6}$ алкоксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-3}$ фторалкил), $-\text{NR}_y(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, фенил, морфолинил, диоксотiomорфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминоксадиазолил, имидазолил или триазолил; и A, G, R₁, R₅, R_x, R_y, n и p определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, $-\text{OH}$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-4}$ алкил), $-\text{NR}_y\text{R}_y$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_y\text{R}_y$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-4}$ гидроксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{2-4}$ алкоксиалкил), $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3}$ алкил), $-(\text{CH}_2)_{0-1}(\text{C}_{3-6}$ циклоалкил), морфолинил, $-(\text{CH}_2)_{0-1}$ (фенил) или диметилпиразолил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R₂ независимо представляет собой $-\text{CH}_3$ или $-\text{OCH}_3$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где L представляет собой связь, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$ или $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$; и A, G, R₁, R₅, R₆, R_x и n определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых L представляет собой связь, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{0-2}-$, $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})-$ или $-\text{CH}_2\text{NR}_x\text{C}(\text{O})\text{CH}_2-$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых L представляет собой связь, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2-$ или $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{NHCH}_2\text{CH}_2-$.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где L представляет собой связь; и A, G, R₁, R₅, R₆ и n определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₆ представляет собой азетидинил, циклогексил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 2 R_{6a}; и каждый R_{6a} независимо представляет собой F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, оксетанил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изобутилпиперидинил или $-\text{O}$ (пиперидинил).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где L представляет собой связь; R₆ представляет собой азетидинил, циклогексил, имидазолил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиридинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 2 R_{6a}; и каждый R_{6a} независимо представляет собой F, -OH, -CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -C(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂CH₂CF₃, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH, -CH₂CH(CH₃)OH, -CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂OCH₃, -NH₂, -N(CH₃)₂, -CH₂NH₂, -CH₂CH₂NH₂, -CH₂CH₂S(O)₂CH₃, -CH₂C(O)OH, -CH₂C(O)N(CH₃)₂, -C(O)CH₂N(CH₃)₂, -CH₂(фенил), морфолинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изопропилпиперидинил, изобутилпиперидинил или -O(пиперидинил); и G, R₁, R₅ и n определены в первом аспекте или во втором аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R₆ представляет собой -NR_xR_x, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₃OH, -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂NR_xR_x или -CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)₁₋₂CHF_xCR_xR_xOH; и A, G, R₁, R₅, R_x и n определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₆ представляет собой -NR_xR_x, -CH₂C(O)NHCH₂CR_xR_xOH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂CR_xR_xOH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NR_xR_x или -CH₂C(O)NHCH₂CHF_xCR_xR_xOH. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₆ представляет собой -NH(CH₃), -N(CH₃)₂, -CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, -CH₂C(O)NHCH₂CH₂NH₂ или -CH₂C(O)NHCH₂CHF_x(CH₃)₂OH.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где R₆ представляет собой азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C₃₋₆ циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, имидазолил, морфолинил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиридинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 3 R_{6a}; и A, G, L, R₁, R₅, R_{6a} и n определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R₆ представляет собой азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, циклогексил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 2 R_{6a}; и каждый R_{6a} независимо представляет собой F, -OH, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ фторалкил, C₁₋₄ гидроксиалкил, -(CH₂)₁₋₂OCH₃, -NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂NR_xR_x, -(CH₂)₁₋₂S(O)₂(C₁₋₂ алкил), -(CH₂)₁₋₂C(O)NR_xR_x, -C(O)CH₂NR_xR_x,

оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или –О(пиперидинил); и R_x определен в первом аспекте. Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_{6a} независимо представляет собой F, –OH, –CH₃, –CH₂CH₂CH₃, –C(CH₃)₂, –CH₂CH(CH₃)₂, –CH₂CH₂CF₃, –CH₂CH₂CH₂CF₃, –CH₂CH₂OH, –CH₂CH₂CH₂OH, –CH₂CH(CH₃)OH, –CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂CH₂OCH₃, –CH₂C(O)OH, –NH₂, –N(CH₃)₂, –CH₂NH₂, –CH₂CH₂NH₂, –CH₂CH₂S(O)₂CH₃, –CH₂C(O)N(CH₃)₂, –C(O)CH₂N(CH₃)₂, оксетанил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изопропил, изобутилпиперидинил или –О(пиперидинил).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I) или его соли, где каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, –CN, C₁₋₂ алкил, C₁₋₂ фторалкил или –OCH₃; и A, G, R₁ и n определены в первом аспекте или во втором аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, –CN, C₁₋₂ алкил или –OCH₃; и n представляет собой ноль или 1. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых n представляет собой ноль.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где указанное соединение выбрано из 2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индола (1); (S)-5-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-илокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиперидин-2(1H)-она (8); (S)-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-илокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (9); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (10); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиперидин-2(1H)-она (11); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-1,4-диметилпиперидин-2(1H)-она (13); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиперидин-2(1H)-она (14); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-a]пиридина (17); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (20); 1-(4-((2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (21); 1-(4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (22); 2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индола (29); 2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индола (31); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридина (32); (S)-5-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)-

1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (37); (S)-6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (38); 5-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (39); (S)-5-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (40); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-она (45); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,4-диметилпиридин-2(1H)-она (46); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (47); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-она (48); 5-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-она (50); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (53); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (56); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (57); 6-(3-изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (63); 4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N,N-диметилциклогексан-1-амин (64); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (65); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (66); 6-(3-изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (67); 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (68); 1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропан-2-ола (69); 2-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-ола (70); 3-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропан-1-ола (72); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индола (75); 5-(5-((1-изобутилпиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (76); 6-(5-((1-изобутилпиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (77); 5-(3-изопропил-5-((1-(4,4,4-трифторбутил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (78); 2-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (79); (S)-2-(3-((2-

(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (82); (S)-2-(3-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (83); 2-(3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (84); 2-(4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (85); 2-(4-((3-изопропил-2-(1,4,5-трименил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (87); 2-(4-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (90); 2-(диметиламино)-1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этанона (95); (S)-5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-3-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (98); (S)-2-(диметиламино)-1-(3-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-она (99); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (100); 2-(диметиламино)-1-(4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-она (101); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3,4-трименилпиридин-2(1H)-она (104); 1-(4-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (105); 1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этанона (109); 2-(4-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (112); 2-(4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (114); 2-(4-((3-изопропил-2-(1,4,5-трименил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (115); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-((1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)окси)-1H-индола (118); (R)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пирролидин-3-илокси)-1H-индола (157); 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индола (163); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индола (164); (S)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пирролидин-3-илокси)-1H-индола (170); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индола (171); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-3-илокси)-1H-индола (177); 3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (179);

(S)-3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пирролидин-3-илокси)-1H-индола (182); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)окси)-1H-индола (184-185); 3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (186); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индола (187); 3-этил-5-((1-изопропилпирролидин-3-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (190); (R)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1H-индол (193); 3-изопропил-5-((1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (195); 2-(диметиламино)-1-(4-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-она (196) и 2-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)уксусной кислоты (197).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где указанное соединение выбрано из 6-(3-изопропил-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (2); 6-(5-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этокси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (3); 6-(5-(2-(3-фторпиперидин-1-ил)этокси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (4); 4-(2-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этил)морфолина (5); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индола (6); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (7); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (12); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-она (15); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (16); 6-(5-(азетидин-3-илметокси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (18); 6-(5-(азетидин-3-илметокси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (19); 1-(3-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (23); 1-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (24); 5-(5-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (25); 1-(3-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (26); 1-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (27); 1-(3-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-

ил)окси)метил)азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (28); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-1Н-индола (30); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индола (33); 5-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (34); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индола (35); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (36); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (41); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (42); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (43); 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2Н-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (44); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-она (49); 5-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-она (51); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (52); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (54); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (55); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (58); 6-(3-изопропил-5-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (59); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (60); 6-(3-изопропил-5-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (61); 6-(3-изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридина (62); 2-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-ола (71); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индола (73); 5-(3-изопропил-5-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (74); 2-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (80); 2-(4-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (81); 2-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (86); 2-(4-(((3-изопропил-2-(1,4,5-

трименил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (88); 2-(4-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (89); 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (91); 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)метокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (92); 2-(4-(((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (93); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-3-илметокси)-1Н-индола, 2 TFA (94); 2-(диметиламино)-1-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (96); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-она (97); 2-(диметиламино)-1-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-она (102); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-трименилпиридин-2(1Н)-она (103); 1-(4-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (106); 2-(диметиламино)-1-(3-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)этан-1-она (107); 1-(3-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-она (108); 2-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (110); 2-(4-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (111); 2-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (113); 2-(4-(((3-изопропил-2-(1,4,5-трименил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамида (116); (S)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-илметил)ацетамида (117); (S)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-илметил)ацетамида (119); (S)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)этан-1-она (120); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-метил-N-((1s,4s)-хинуклидин-3-ил)ацетамида (121); 1-(3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)этан-1-она (122); 1-((6R,7S)-7-амино-2-азаспиро[5.5]ундекан-2-ил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-

5-ил)окси)этан-1-она (123); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-((5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1]октан-2-ил)ацетамида (124); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-((1s,4s)-хинуклидин-3-ил)ацетамида (125); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пиперидин-2-илметил)ацетамида (126); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида (127); N-(3-аминоциклогексил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)ацетамида (128); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-она (129); N-((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)ацетамида (130); N-(4-аминоциклогексил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)ацетамида (131); 1-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-она (132); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил)ацетамида (133); (S)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида (134); (R)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамида (135); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пиперидин-4-ил)ацетамида (136); (R)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамида (137); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-1-(4-(пиперидин-4-илокси) пиперидин-1-ил)этан-1-она (138); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)ацетамида (139); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(2,6-диазаспиро[3.5]нонан-6-ил)этан-1-она (140); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(2,7-диазаспиро[3.5]нонан-2-ил)этан-1-она (141); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)ацетамида (142); 1-([2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-она (143); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(2,8-диазаспиро[4.5]декан-2-ил)этан-1-она (144); 1-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-она (145); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-(2-(пиперидин-3-ил)этил)ацетамида (146); 1-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-она (147); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)ацетамида (148); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-она (149); 2-((2-(3,4-

диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамида (150); N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)ацетамида (151); (R)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)ацетамида (152); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида (153); (R)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамида (154); N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)ацетамида (155); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-она (156); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-1H-индола (158); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индола (159); 5-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индола (160); 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индола (161); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индола (162); 5-(бензилокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (165); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индола (166); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N,N-диметилэтан-1-амин (167); 4-(4-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)метил)фенилморфолина (168); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1H-индола (169); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-метилэтан-1-амин (172); 4-(2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)этил)морфолина (173); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиридин-4-илметокси)-1H-индола (174); 4-(2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этил)морфолина (175); 5-((1H-имидазол-4-ил)метокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (176); 5-((1H-имидазол-4-ил)метокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (178); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-индола (180); 3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (181); 3-этил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (183); 3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (188); 3-этил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (189); 3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (191); 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индола (192) и 3-изопропил-5-((1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (194).

Настоящее изобретение может быть осуществлено в других конкретных формах без отклонения от его сущности или основных признаков. Настоящее изобретение охватывает все отмеченные комбинации аспектов и/или вариантов осуществления по настоящему изобретению. Является понятным, что любые и все варианты осуществления настоящего изобретения могут быть взяты в сочетании с любым другим вариантом осуществления или вариантами осуществления для описания дополнительных вариантов осуществления. Также является понятным, что каждый отдельный элемент вариантов осуществления предназначен для объединения с любым или всеми другими элементами любого варианта осуществления для описания дополнительного варианта осуществления.

Определения

Признаки и преимущества настоящего изобретения могут быть более понятны специалистам настоящей области техники после прочтения следующего подробного описания. Учитывалось, что определенные признаки настоящего изобретения, которые в целях наглядности описаны выше и ниже в контексте отдельных вариантов осуществления, также могут быть объединены с образованием одного варианта осуществления. В свою очередь различные признаки настоящего изобретения, которые для краткости описаны в контексте одного варианта осуществления, также могут быть объединены с образованием их подкомбинаций. Подразумевалось, что варианты осуществления, определенные в настоящем описании как приводимые в качестве примера или предпочтительные, являются иллюстративными и не ограничивающими.

Если в настоящем описании конкретно не отмечено иное, ссылки, сделанные в форме единственного числа, также могут включать в себя множественное число. Например, формы единственного числа могут относиться или к одному, или к одному или нескольким.

Используемое в настоящем описании выражение «соединения» относится по меньшей мере к одному соединению. Например, соединение формулы (I) включает в себя соединение формулы (I) и два или более соединений формулы (I).

Если не отмечено иное, предполагается, что любой гетероатом с ненасыщенной валентностью содержит атомы водорода в количестве, достаточном для насыщения валентностей.

Определения, излагаемые в настоящем документе, обладают преимуществом над определениями, изложенными в любом патенте, патентной заявке и/или опубликованной патентной заявке, которые включены в настоящее описание посредством ссылки.

Ниже изложены определения различных терминов, используемых для описания настоящего изобретения. Эти определения относятся к терминам, поскольку они

используются по всему описанию (если они иным образом не ограничены в конкретных случаях) или отдельно, или как часть большей группы.

По всему описанию группы и их заместители могут быть выбраны специалистом настоящей области техники с получением стабильных фрагментов и соединений.

Согласно используемому в настоящей области техники условному обозначению



использовали в структурных формулах настоящего описания для обозначения связи, которая является точкой присоединения фрагмента или заместителя к ядру или основной структуре.

Используемые в настоящем описании термины «галло» и «галоген» относятся к F, Cl, Br и I.

Термин «циано» относится к группе -CN.

Термин «амино» относится к группе -NH₂.

Термин «оксо» относится к группе =O.

Используемый в настоящем описании термин «алкил» относится к насыщенным алифатическим углеводородным группам как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, содержащим, например, от 1 до 12 атомов углерода, от 1 до 6 атомов углерода и от 1 до 4 атомов углерода. Примеры алкильных групп включают в себя без ограничения метил (Me), этил (Et), пропил (например, н-пропил и изопропил), бутил (например, н-бутил, изобутил, втор-бутил и трет-бутил) и пентил (например, н-пентил, изопентил, неопентил), н-гексил, 2-метилпентил, 2-этилбутил, 3-метилпентил и 4-метилпентил. Если числа стоят в нижнем индексе после символа «С», нижний индекс более конкретно означает число атомов углерода, которое конкретная группа может содержать. Например, «С₁₋₆ алкил» означает алкильные группы с неразветвленной и разветвленной цепью с атомами углерода в количестве от одного до шести.

Подразумевается, что используемый в настоящем описании термин «фторалкил» включает в себя насыщенные алифатические углеводородные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Например, подразумевается, что «С₁₋₄ фторалкил» включает в себя С₁, С₂, С₃ и С₄ алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения -CF₃ и -CH₂CF₃.

Термин «цианоалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими

цианогруппами. Например, «цианоалкил» включает в себя $-\text{CH}_2\text{CN}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CN}$ и C_{1-4} цианоалкил.

Термин «аминоалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими аминными группами. Например, «аминоалкил» включает в себя $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ и C_{1-4} аминоалкил.

Термин «гидроксиалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и с неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими гидроксильными группами. Например, «гидроксиалкил» включает в себя $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ и C_{1-4} гидроксиалкил.

Термин «гидроксифторалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью с одной или несколькими гидроксильными группами и один или несколько атомов фтора. Например, «гидроксифторалкил» включает в себя $-\text{CHFCH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CHF}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$ и C_{1-4} гидроксифторалкил.

Используемый в настоящем описании термин «циклоалкил» относится к группе, полученной из не ароматической моноциклической или полициклической углеводородной молекулы путем удаления одного атома водорода от атома углерода насыщенного кольца. Иллюстративные примеры циклоалкильных групп включают в себя без ограничения циклопропил, циклопентил и циклогексил. Если числа в индексе стоят после символа «С», то индекс означает более конкретно число атомов углерода, которое может содержать конкретная циклоалкильная группа. Например, « C_3 - C_6 циклоалкил» означает циклоалкильные группы с атомами углерода в количестве от трех до шести.

Используемый в настоящем описании термин «алкокси» относится к алкильной группе, присоединенной к исходному молекулярному фрагменту через атом кислорода, например, метоксигруппе ($-\text{OCH}_3$). Например, « C_{1-3} алкокси» означает алкоксигруппы с атомами углерода в количестве от одного до трех.

Используемый в настоящем описании термин «алкоксиалкил» относится к алкоксигруппе, присоединенной через свой атом кислорода к алкильной группе, которая присоединена к исходному молекулярному фрагменту, например, метоксиметоксигруппа ($-\text{CH}_2\text{OCH}_3$). Например, « C_{2-4} алкоксиалкил» означает алкоксиалкильные группы с двумя-четырьмя атомами углерода, такие как $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$ и $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{CH}_3$.

Используемое в настоящем описании выражение «фармацевтически приемлемый» относится к таким соединениям, веществам, композициям и/или лекарственным формам, которые по результатам тщательной медицинской оценки подходят для применения при

контакте с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других проблем или осложнений в соответствии с приемлемым соотношением польза/риск.

Соединения формулы (I) могут быть обеспечены в виде аморфных твердых тел или кристаллических твердых тел. Лиофилизация может быть использована для получения соединений формулы (I) в виде аморфных твердых тел.

Кроме того, следует понимать, что сольваты (например, гидраты) соединений формулы (I) также находятся в пределах объема настоящего изобретения. Термин «сольват» означает физическую ассоциацию соединения формулы (I) с одной или несколькими молекулами растворителя, органического или неорганического. Такая физическая ассоциация включает в себя водородную связь. В определенных случаях сольват может быть выделен, например, если одна или несколько молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого тела. «Сольват» охватывает и жидкофазные, и отделяемые сольваты. Приводимые в качестве примера сольваты включают в себя гидраты, этаноляты, метаноляты, изопропаноляты, ацетонитриловые сольваты и этилацетатные сольваты. Способы сольватации известны из области техники.

Различные формы пролекарств хорошо известны из области техники и описаны в:

- a) *The Practice of Medicinal Chemistry*, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);
- b) *Design of Prodrugs*, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985);
- c) *A Textbook of Drug Design and Development*, P. Krosggaard–Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 – 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); и
- d) *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism*, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley-VCH, 2003).

Кроме того, соединения формулы (I) после их получения могут быть выделены и очищены с получением композиции, содержащей количество, по массе эквивалентное или более чем 99%, соединения формулы (I) («в основном чистое»), которую затем использовали или составляли, как описано в настоящем изобретении. Такие «в основном чистые» соединения формулы (I) также рассматривали в настоящем описании как часть настоящего изобретения.

Подразумевается, что «стабильное соединение» и «стабильная структура» обозначают соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы сохраняться после выделения до приемлемой степени чистоты из реакционной смеси и последующего

включения в состав эффективного терапевтического средства. Подразумевается, что в настоящем изобретении осуществлены стабильные соединения.

Подразумевается, что «терапевтически эффективное количество» включает в себя количество отдельного соединения по настоящему изобретению или количество комбинации заявленных соединений или количество соединения по настоящему изобретению в комбинации с другими активными ингредиентами, которые эффективно действуют в качестве ингибитора по отношению к TLR7/8/9, или эффективны для лечения или профилактики аутоиммунных и/или воспалительных болезненных состояний, таких как SLE, IBD, рассеянный склероз (MS), синдром Шегрена и ревматоидный артрит.

Используемый в настоящем документе термин «процесс лечения» или «лечение» означает лечение болезненного состояния у млекопитающего, в частности, у человека, и предусматривает: (a) предупреждение возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, если такое млекопитающее предрасположено к болезненному состоянию, но еще не диагностировано его наличие; (b) ингибирование болезненного состояния, т. е., прекращение его развития; и/или (c) облегчение болезненного состояния, т. е., обеспечение регрессии болезненного состояния.

Предусмотрено, что соединения по настоящему изобретению включают в себя все изотопы атомов, встречающихся в данных соединениях. Изотопы включают в себя такие атомы, которые имеют то же атомное число, но разные массовые числа. В качестве общего примера и без ограничения изотопы водорода включают в себя дейтерий (D) и тритий (T). Изотопы углерода включают в себя ^{13}C и ^{14}C . Меченые изотопами соединения по настоящему изобретению, как правило, могут быть получены традиционными методиками, известными специалистам настоящей области техники, или способами, аналогичными описываемым в настоящем документе, с использованием приемлемого меченного изотопами реагента вместо немеченого реагента, используемого в противном случае. Например, метил ($-\text{CH}_3$) также включает в себя группы дейтерированного метила, такие как $-\text{CD}_3$.

Полезность

Человеческая иммунная система эволюционирует с целью защиты организма от микроорганизмов, вирусов и паразитов, которые могут вызвать инфекцию, заболевание или смерть. Сложные регуляторные механизмы обеспечивают, чтобы различные клеточные компоненты иммунной системы целенаправленным образом обезвреживали чужеродные вещества или организмы, не нанося при этом необратимого или значительного ущерба

индивидууму. Хотя инициирующие факторы в настоящее время не полностью изучены, при аутоиммунных болезненных состояниях иммунная система направляет свою воспалительную реакцию на целевые органы у пораженного индивидуума. Различные аутоиммунные заболевания обычно характеризуются преобладающим или первоначальным поражением целевого органа или целевых тканей, таких как сустав при ревматоидном артрите, щитовидная железа при аутоиммунном тиреоидите, центральная нервная система при рассеянном склерозе, поджелудочная железа при сахарном диабете I типа и кишечник при воспалительном заболевании кишечника.

Соединения по настоящему изобретению ингибируют передачу сигналов с участием Toll-подобного рецептора 7, или 8, или 9 (TLR7, TLR8, TLR9) или их комбинаций. Соответственно, соединения формулы (I) пригодны при лечении патологических состояний, связанных с ингибированием передачи сигналов с участием одного или нескольких из TLR7, TLR8 или TLR9. К таким патологическим состояниям относятся заболевания, связанные с рецепторами TLR7, TLR8 или TLR9, при которых уровни цитокинов модулируются вследствие внутриклеточной передачи сигналов.

В контексте настоящего документа термины «осуществление лечения» или «лечение» охватывают лечение болезненного состояния у млекопитающего, особенно у человека, и включают: (a) предупреждение или отсрочку возникновения болезненного состояния у млекопитающего, в частности, когда такое млекопитающее предрасположено к развитию такого болезненного состояния, но еще не было диагностировано как имеющее его; (b) подавление болезненного состояния, т. е. остановку его развития; и/или (c) достижение полного или частичного уменьшения симптомов или болезненного состояния и/или смягчения, облегчения, ослабления или излечения заболевания или нарушения и/или его симптомов.

Ввиду их активности в качестве селективных ингибиторов TLR7, TLR8 или TLR9 соединения формулы (I) пригодны при лечении заболеваний, связанных с рецепторами семейства TLR7, TLR8 или TLR9, в том числе без ограничения воспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона, язвенный колит, астма, реакция «трансплантат против хозяина», отторжение аллотрансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких; аутоиммунных заболеваний, таких как болезнь Грейвса, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, волчаночный нефрит, кожная волчанка, псориаз; аутовоспалительных заболеваний, в том числе криопирин-связанных периодических синдромов (CAPS), связанного с рецепторами TNF периодического синдрома (TRAPS), семейной средиземноморской лихорадки (FMF), болезни Стилла, развившейся у взрослых, ювенильного идиопатического артрита с системным началом, подагры, подагрического

артрита; нарушений обмена веществ, в том числе сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза, инфаркта миокарда; нарушений, приводящих к разрушению костной ткани, таких как заболевание, приводящее к резорбции кости, остеоартрит, остеопороз, связанное с множественной миеломой заболевание костей; пролиферативных нарушений, таких как острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз; ангиогенных нарушений, таких как ангиогенные нарушения, включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и детские гемангиомы; инфекционных заболеваний, таких как сепсис, септический шок и шигеллез; нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемии головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением, онкологические и вирусные заболевания, такие как метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, ВИЧ-инфекция, ЦМВ-ретинит и СПИД.

Если конкретнее, к конкретным патологическим состояниям или заболеваниям, которые можно лечить с помощью соединений по настоящему изобретению, относятся без ограничения панкреатит (острый или хронический), астма, аллергия, респираторный дистресс-синдром у взрослых, хроническая обструктивная болезнь легких, гломерулонефрит, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия, хронический тиреоидит, болезнь Грейвса, аутоиммунный гастрит, сахарный диабет, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная нейтропения, тромбоцитопения, атопический дерматит, хронический активный гепатит, миастения гравис, рассеянный склероз, воспалительное заболевание кишечника, язвенный колит, болезнь Крона, псориаз, реакция «трансплантат против хозяина», воспалительная реакция, индуцированная эндотоксином, туберкулез, атеросклероз, дегенерация мышц, кахексия, псориатический артрит, синдром Рейтера, подагра, травматический артрит, коревая краснуха, острый синовит, заболевание, связанное с β -клетками поджелудочной железы; заболевания, характеризующиеся массивной инфильтрацией нейтрофилов; ревматоидный спондилит, подагрический артрит и другие артритные состояния, церебральная малярия, хроническое воспалительное заболевание легких, силикоз, легочный саркоидоз, заболевание, приводящее к резорбции кости, отторжения аллотрансплантата, лихорадка и миалгии из-за инфекции, кахексия, развившаяся на фоне инфекции, образование келоидов, образование рубцовой ткани, язвенный колит, лихорадка, грипп, остеопороз, остеоартрит, острый миелогенный лейкоз, хронический миелогенный лейкоз, метастатическая меланома, саркома Капоши, множественная миелома, сепсис, септический шок и шигеллез; болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, ишемии головного мозга или нейродегенеративное заболевание, вызванное травматическим повреждением; ангиогенные нарушения,

включающие солидные опухоли, неоваскуляризацию глаз и детские гемангиомы; вирусные заболевания, включающие острый гепатит (в том числе гепатит А, гепатит В и гепатит С), ВИЧ-инфекцию и ЦМВ-ретинит, СПИД, ARC или злокачественное новообразование и герпес; инсульт, ишемия миокарда, ишемия при инсульте, сердечные приступы, гипоксия органа, гиперплазия сосудов, реперфузионное повреждение сердца и почек, тромбоз, гипертрофия сердца, тромбин-индуцированная агрегация тромбоцитов, эндотоксемия и/или синдром токсического шока, патологические состояния, связанные с простагландин-эндопероксид-синтазой-2, и пузырчатка обыкновенная. В данный вариант осуществления включены способы лечения, при которых патологическое состояние выбрано из волчанки, в том числе волчаночного нефрита и системной красной волчанки (SLE), болезни Крона, язвенного колита, отторжения аллотрансплантата, ревматоидного артрита, псориаза, анкилозирующего спондилита, псориатического артрита и пузырчатки обыкновенной. Также включены способы лечения, при которых патологическое состояние выбрано из ишемически-реперфузионного повреждения, в том числе ишемически-реперфузионного повреждения головного мозга, возникающего в результате инсульта, и ишемически-реперфузионного повреждения сердца, возникающего в результате инфаркта миокарда. Другим способом лечения является способ, при котором патологическое состояние представляет собой множественную миелому.

Согласно одному варианту осуществления, соединения формулы (I) пригодны при лечении рака, в том числе макроглобулинемии Вальденстрема (WM), диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы (DLBCL), хронического лимфоцитарного лейкоза (CLL), кожной диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомы и первичной лимфомы ЦНС.

Кроме того, ингибиторы TLR7, TLR8 или TLR9 по настоящему изобретению ингибируют экспрессию индуцируемых провоспалительных белков, таких как простагландина-эндопероксид-синтаза-2 (PGHS-2), также называемая циклооксигеназой-2 (COX-2), IL-1, IL-6, IL-18, хемокины. Соответственно, к дополнительным связанным с TLR7/8/9 патологическим состояниям относятся отек, анальгезия, лихорадка и боль, такие как нервно-мышечная боль, головная боль, боль, вызванная раком, зубная боль и боль при артрите. Соединения по настоящему изобретению также можно применять для лечения ветеринарных вирусных инфекций, таких как лентивирусные инфекции, в том числе без ограничения инфекции, вызванные вирусом инфекционной анемии у лошадей; или ретровирусные инфекции, в том числе инфекции, вызванные вирусом иммунодефицита кошек, вирусом иммунодефицита крупного рогатого скота и вирусом иммунодефицита собак.

Таким образом, настоящее изобретение относится к способам лечения таких патологических состояний, предусматривающим введение нуждающемуся в этом субъекту терапевтически эффективного количества по меньшей мере одного соединения формулы (I) или его соли. «Терапевтически эффективное количество» подразумевают как включающее количество соединения по настоящему изобретению, которое при введении отдельно или в комбинации является эффективным для ингибирования аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

Способы лечения патологических состояний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9, могут предусматривать введение соединений формулы (I) отдельно или в комбинации друг с другом и/или другими подходящими терапевтическими средствами, пригодными при лечении таких патологических состояний. Соответственно, «терапевтически эффективное количество» также подразумевают как включающее количество комбинации заявляемых соединений, которое является эффективным для ингибирования TLR7, TLR8 или TLR9 и/или лечения заболеваний, связанных с TLR7, TLR8 или TLR9.

Примеры таких других терапевтических средств включают кортикостероиды, ролипрам, кальфостин, цитокин-супрессирующие противовоспалительные лекарственные средства (CSAID), интерлейкин-10, глюкокортикоиды, салицилаты, оксид азота и другие иммунодепрессанты; ингибиторы ядерной транслокации, такие как дезоксиспергуалин (DSG); нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (NSAID), такие как ибупрофен, целекоксиб и рофекоксиб; стероиды, такие как преднизон или дексаметазон; противовирусные средства, такие как абакавир; антипролиферативные средства, такие как метотрексат, лефлуномид, FK506 (такролимус, PROGRAF®); противомаларийные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиоприн и циклофосфамид; ингибиторы TNF- α , такие как тенидап, антитела к TNF или растворимый рецептор TNF и рапамицин (сиролимус или RAPAMUNE®) или их производные.

Вышеупомянутые другие терапевтические средства при их использовании в комбинации с соединениями по настоящему изобретению можно применять, например, в тех количествах, которые указаны в *Physicians' Desk Reference* (PDR), или в тех количествах, которые будут иным образом определены специалистом в настоящей области техники. В способах по настоящему изобретению такое другое одно или несколько терапевтических средств можно вводить до, одновременно с или после введения соединений по настоящему изобретению. Настоящее изобретение также относится к фармацевтическим композициям, с помощью которых можно лечить патологические состояния, связанные с рецептором

TLR7/8/9, в том числе описанные выше заболевания, опосредованные рецептором семейства IL-1.

Композиции по настоящему изобретению могут содержать другие терапевтические средства, как описано выше, и могут быть введены в состав, например, с использованием общепринятых твердых или жидких носителей или разбавителей, а также фармацевтических вспомогательных соединений того типа, который является подходящим для требуемого способа введения (например, вспомогательные вещества, связующие, консерванты, стабилизаторы, ароматизаторы и т. п.) согласно таким техникам, которые хорошо известны из области техники получения фармацевтических составов.

Соответственно, настоящее изобретение дополнительно включает в себя композиции, содержащие одно или несколько соединений формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

«Фармацевтически приемлемый носитель» относится к среде, обычно принятой в области для доставки биологически активных средств животным, в частности, млекопитающим. Фармацевтически приемлемые носители были составлены согласно множеству факторов, хорошо известных специалистам настоящей области техники. Они включают в себя без ограничения тип и природу сформулированного активного средства; субъекта, которому вводили содержащую средство композицию; предполагаемый путь введения композиции; и терапевтический признак, который лечили. Фармацевтически приемлемые носители включают в себя как водную, так и не водную жидкую среду, а также различные твердые и полутвердые лекарственные формы. Такие носители могут включать в себя некоторое количество различных ингредиентов и добавок в дополнение к активному средству, такие дополнительные ингредиенты были включены в состав по ряду причин, например, для стабилизации активного средства, связующих и т. п., хорошо известных специалистам настоящей области техники. Описания подходящих фармацевтически приемлемых носителей и факторов, включенных в их выбор, представлены в различных легко доступных источниках, таких как, например, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th Edition (1985), которые включены в настоящее описание при помощи ссылки в своей полноте.

Соединения формулы (I) могут быть введены любыми способами, подходящими для состояния, которое лечили, что может зависеть от необходимости в сайт-специфичном лечении или количестве доставляемого соединения формулы (I).

Также настоящее изобретение охватывает класс фармацевтических композиций, содержащих соединение формулы (I) и один или несколько нетоксических, фармацевтически приемлемых носителей, и/или разбавителей, и/или вспомогательных

средств (совместно называемых в настоящем документе материалами «носителя») и, при необходимости, другие активные ингредиенты. Соединения формулы (I) могут быть введены любым подходящим путем, предпочтительно в форме фармацевтической композиции, выполненной с возможностью такого пути, и в дозе, эффективной для предусматриваемого лечения. Соединения и композиции в соответствии с настоящим изобретением, например, могут быть введены перорально, через слизистую или парентерально, в том числе интраваскулярно, внутривенно, внутривнутрибрюшинно, подкожно, внутримышечно и внутригрудно в составах единичного дозирования, содержащих традиционные фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды. Например, фармацевтический носитель может содержать смесь маннита или лактозы и микрокристаллической целлюлозы. Смесь может содержать дополнительные компоненты, такие как смазывающее средство, например, стеарат магния, и разрыхлитель, такой как кросповидон. Смесь носителя может быть помещена в желатиновую капсулу или спрессована в таблетку. Фармацевтическая композиция может быть введена в виде пероральной лекарственной формы или инфузии, например.

Для перорального введения фармацевтическая композиция может иметь форму, например, таблетки, капсулы, жидкой капсулы, суспензии или жидкости. Фармацевтическую композицию предпочтительно выполняют в форме единицы дозирования, содержащей определенное количество активного ингредиента. Например, фармацевтическая композиция может быть представлена в виде таблетки или капсулы, содержащей количество активного ингредиента в диапазоне от приблизительно 0,1 до 1000 мг, предпочтительно от приблизительно 0,25 до 250 мг и более предпочтительно от приблизительно 0,5 до 100 мг. Подходящая суточная доза для человека или другого млекопитающего может широко варьировать в зависимости от состояния больного и других факторов, и может быть определена с использованием рутинных способов.

Любая фармацевтическая композиция, предусматриваемая в настоящем документе, например, может быть доставлена перорально при помощи любых приемлемых и подходящих пероральных препаратов. Приводимые в качестве примера пероральные препараты включают в себя без ограничения, например, таблетки, пастилки, леденцы, водные и масляные суспензии, диспергируемые порошки или гранулы, эмульсии, твердые и мягкие капсулы, жидкие капсулы, сиропы и эликсиры. Фармацевтические композиции, предназначенные для перорального введения, могут быть получены согласно любым способам, известным из уровня техники для изготовления фармацевтических композиций, предназначенных для перорального введения. В целях обеспечения фармацевтических препаратов с приемлемым вкусом фармацевтическая композиция в соответствии с

настоящим изобретением может содержать по меньшей мере одно средство, выбранное из подсластителей, ароматизаторов, красителей, обволакивающих средств, антиоксидантов и консервантов.

Таблетка, например, может быть получена путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним нетоксическим фармацевтически приемлемым наполнителем, подходящим для изготовления таблеток. Приводимые в качестве примера наполнители включают в себя без ограничения, например, инертные разбавители, такие как, например, кальция карбонат, натрия карбонат, лактоза, кальция фосфат и натрия фосфат; гранулирующие средства и разрыхлители, такие как, например, микрокристаллическая целлюлоза, натрия кроскармеллоза, кукурузный крахмал и альгиновая кислота; связующие средства, такие как, например, крахмал, желатин, поливинилпирролидон и аравийская камедь; и смазывающие средства, такие как, например, магния стеарат, стеариновая кислота и тальк. Кроме того, таблетка может быть либо непокрытой, либо покрытой известными методиками либо для маскировки плохого привкуса неприятного на вкус лекарственного средства, либо для задержки распада и всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте с обеспечением тем самым действия активного ингредиента в течение более длительного периода. Приводимые в качестве примера растворимые в воде маскирующие вкус вещества включают в себя без ограничения гидроксипропилметилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Приводимые в качестве примера задерживающие время вещества включают в себя без ограничения этилцеллюлозу и ацетобутират целлюлозы.

Твердые желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним инертным твердым разбавителем, таким как, например, карбонат кальция, фосфат кальция и каолин.

Мягкие желатиновые капсулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним растворимым в воде носителем, таким как, например, полиэтиленгликоль; и по меньшей мере с одной масляной средой, такой как, например, ореховое масло, жидкий парафин и оливковое масло.

Водная суспензия может быть получена, например, путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним наполнителем, подходящим для изготовления водной суспензии. Приводимые в качестве примера наполнители, подходящие для изготовления водной суспензии, включают в себя без ограничения, например, суспендирующие средства, такие как, например, натрия карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, натрия

альгинат, альгиновая кислота, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь и аравийская камедь; диспергирующие или увлажняющие средства, такие как, например, встречающийся в природе фосфатид, например, лецитин; продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами, такие как, например, полиоксиэтиленстеарат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитмоноолеат; и продукты конденсации этиленоксида с неполными сложными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водная суспензия также может содержать по меньшей мере один консервант, такой как, например, этил- и н-пропил-парагидроксibenзоат; по меньшей мере один краситель; по меньшей мере один ароматизатор и/или по меньшей мере один подсластитель, в том числе без ограничения, например, сахарозу, сахарин и аспартам.

Масляные суспензии, например, могут быть получены путем суспендирования по меньшей мере одного соединения формулы (I) либо в растительном масле, таком как, например, арахисовое масло, оливковое масло, кунжутное масло и кокосовое масло; либо в минеральном масле, таком как, например, жидкий парафин. Масляная суспензия также может содержать по меньшей мере один загуститель, такой как, например, пчелиный воск, твердый парафин и цетиловый спирт. В целях обеспечения съедобной масляной суспензии могут быть добавлены в масляную суспензию по меньшей мере один из подсластителей, уже описанных в настоящем документе выше, и/или по меньшей мере один ароматизатор. Масляная суспензия дополнительно может содержать по меньшей мере один консервант, в том числе без ограничения, например, антиоксидант, такой как, например, бутилированный гидроксианизол и альфа-токоферол.

Диспергируемые порошки и гранулы, например, могут быть получены путем смешивания по меньшей мере одного соединения формулы (I) по меньшей мере с одним диспергирующим и/или увлажняющим средством, по меньшей мере с одним суспендирующим средством и/или по меньшей мере с одним консервантом. Подходящие диспергирующие средства, увлажняющие средства и суспендирующие средства уже описаны выше. Приводимые в качестве примера консерванты включают в себя без ограничения, например, антиоксиданты, например, аскорбиновую кислоту. Кроме того, диспергируемые порошки и гранулы также могут содержать по меньшей мере один наполнитель, в том числе без ограничения, например, подсластители, ароматизаторы и красители.

Эмульсия по меньшей мере одного соединения формулы (I), например, может быть получена в виде эмульсии масло-в-воде. Масляная фаза эмульсий, содержащих соединения формулы (I), может быть составлена из известных ингредиентов известным способом. Масляная фаза может быть обеспечена с помощью без ограничения, например, растительного масла, такого как, например, оливковое масло и арахисовое масло; минерального масла, такого как, например, жидкий парафин; и их смесей. Наряду с тем, что фаза может содержать только эмульгатор, она может содержать смесь по меньшей мере одного эмульгатора с жиром или маслом или и с жиром, и с маслом. Подходящие эмульгирующие средства включают в себя без ограничения, например, встречающиеся в природе фосфатиды, например, соевый лецитин; сложные эфиры или неполные сложные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как, например, сорбитанмоноолеат; и продукты конденсации неполных сложных эфиров с этиленоксидом, такие как, например, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Предпочтительно, гидрофильный эмульгатор включен вместе с липофильным эмульгатором, который действует как стабилизатор. Также предпочтительно включать и масло, и жир. Эмульгатор(ы) вместе со стабилизатором(ами) или без такового составляет(ют) так называемый эмульгирующий воск, и воск вместе с маслом и жиром составляет так называемую эмульгирующую мазевую основу, которая формирует масляную диспергируемую фазу составов кремов. Эмульсия также может содержать подсластитель, ароматизатор, консервант и/или антиоксидант. Эмульгаторы и стабилизаторы эмульсии, подходящие для применения в составе в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя Tween 60, Span 80, цетостеариловый спирт, миристиловый спирт, глицерилмоностеарат, натрия лаурилсульфат, глицерилдистеарат отдельно или с воском, или другие вещества, хорошо известные из уровня техники.

Соединения формулы (I), например, также могут быть доставлены внутривенно, подкожно и/или внутримышечно в любой фармацевтически приемлемой и подходящей инъекционной форме. Приводимые в качестве примера инъекционные формы включают в себя без ограничения, например, стерильные водные растворы, содержащие приемлемые среды и растворители, такие как, например, вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида; стерильные микроэмульсии масло-в-воде и водные или масляные суспензии.

Составы для парентерального введения могут быть в форме водных или неводных изотонических стерильных инъекционных растворов или суспензий. Эти растворы и суспензии могут быть получены из стерильных порошков или гранул с использованием одного или нескольких из носителей или разбавителей, упомянутых для применения в

составах для перорального введения или с использованием других подходящих диспергирующих или увлажняющих средств и суспендирующих средств. Соединения могут быть растворены в воде, полиэтиленгликоле, пропиленгликоле, этаноле, кукурузном масле, хлопковом масле, ореховом масле, кунжутном масле, бензиловом спирте, натрия хлориде, трагакантовой камеди и/или различных буферах. Другие вспомогательные средства и способы введения хорошо и широко известны в фармацевтической отрасли. Активный ингредиент также может быть введен путем инъекции в виде композиции с подходящими носителями, в том числе с солевым раствором, декстрозой или водой, или с циклодекстрином (т. е., Captisol), солюбилизацией с совместным растворителем (т. е., пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т. е., Tween 80).

Стерильным инъекционным препаратом также может быть стерильный инъекционный раствор или суспензия в нетоксическом парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, например, в виде раствора в 1,3-бутандиоле. Приемлемыми средами и растворителями, которые могут быть использованы, являются вода, раствор Рингера и изотонический раствор натрия хлорида. Кроме того, стерильные нелетучие масла традиционно используют в качестве растворителя или суспендирующей среды. Для этой цели может быть использовано любое легкое нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, в получении инъекционных средств находят применение жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Стерильная инъекционная микроэмульсия масло-в-воде, например, может быть получена путем 1) растворения по меньшей мере одного соединения формулы (I) в масляной фазе, такой как, например, смесь соевого масла и лецитина; 2) объединения содержащей соединения формулы (I) масляной фазы со смесью воды и глицерина и 3) обработки комбинации с образованием микроэмульсии.

Стерильная водная или масляная суспензия может быть получена согласно способам, уже известным из уровня техники. Например, стерильный водный раствор или суспензия могут быть получены с нетоксическим парентерально приемлемым разбавителем или растворителем, таким как, например, 1,3-бутандиол; а стерильная масляная суспензия может быть получена со стерильным нетоксическим приемлемым растворителем или суспендирующей средой, такими как, например, стерильные нелетучие масла, например, синтетические моно- или диглицериды; и жирными кислотами, такими как, например, олеиновая кислота.

Фармацевтически приемлемые носители, вспомогательные средства и среды, которые могут быть использованы в фармацевтических композициях в соответствии с настоящим изобретением, включают в себя без ограничения ионные обменники, оксид

алюминия, алюминия стеарат, лецитин, самоэмульгирующиеся системы доставки лекарственного средства (SEDDS), такие как d-альфа-токоферол полиэтиленгликоля 1000 сукцинат, поверхностно-активные вещества, используемые в фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полиэтиоксилированное касторовое масло, такое как поверхностно-активное вещество CREMOPHOR (BASF), или другие подобные полимерные матрицы для доставки, сывороточные белки, такие как человеческий сывороточный альбумин, буферные вещества, такие как фосфаты, глицин, сорбиновую кислоту, калия сорбат, неполные глицеридные смеси насыщенных жирных кислот растительного происхождения, воду, соли или электролиты, такие как протаминсульфат, динатрия гидрофосфат, калия гидрофосфат, натрия хлорид, цинковые соли, коллоидный оксид кремния, магния трисиликат, поливинилпирролидон, вещества на основе целлюлозы, полиэтиленгликоль, натрия карбоксиметилцеллюлозу, полиакрилаты, воски, блок-полимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксилалкилциклодекстрины, в том числе 2- и 3-гидроксипропилциклодекстрины, или другие солюбилизированные производные, также могут быть успешно использованы для улучшения доставки соединений формул, описываемых в настоящем документе.

Фармацевтически активные соединения в соответствии с настоящим изобретением могут быть обработаны согласно традиционным фармацевтическим способам для получения медицинских средств для введения больным, в том числе людям и другим млекопитающим. Фармацевтические композиции могут быть подвергнуты традиционным фармацевтическим операциям, таким как стерилизация, и/или могут содержать традиционные вспомогательные средства, такие как консерванты, стабилизаторы, увлажняющие средства, эмульгаторы, буферы и т. п. Таблетки и пилюли могут быть, кроме того, получены с энтеросолюбильными покрытиями. Такие композиции также могут содержать вспомогательные средства, такие как увлажняющие средства, подсластители, ароматизаторы и отдушки.

Количества вводимых соединений и режим дозировки для лечения болезненного состояния соединениями и/или композициями в соответствии с настоящим изобретением зависят от ряда факторов, в том числе возраста, массы, пола, состояния здоровья субъекта, типа заболевания, тяжести заболевания, пути и частоты введения, а также конкретного используемого соединения. Таким образом, режим дозировки может широко варьировать, и может быть определен по стандартной методике с использованием стандартных способов. Может быть приемлемой суточная доза от приблизительно 0,001 до 100 мг/кг массы тела,

предпочтительно от приблизительно 0,0025 до приблизительно 50 мг/кг массы тела и наиболее предпочтительно от приблизительно 0,005 до 10 мг/кг массы тела. Суточная доза может быть введена одной-четырьмя дозами в сутки. Другие схемы дозирования включают в себя одну дозу в неделю и одну дозу в двухсуточный цикл.

Для терапевтических целей активные соединения в соответствии с настоящим изобретением обычно объединяют с одним или несколькими вспомогательными средствами, приемлемыми для указанного пути введения. При пероральном введении соединения могут быть смешаны с лактозой, сахарозой, крахмальным порошком, сложными эфирами целлюлозы и алкановых кислот, алкильными сложными эфирами целлюлозы, тальком, стеариновой кислотой, магния стеаратом, магния оксидом, натриевыми и кальциевыми солями фосфорной и серной кислот, желатином, аравийской камедью, натрия альгинатом, поливинилпирролидоном и/или поливиниловым спиртом, а затем таблетированы или инкапсулированы для удобного введения. Такие капсулы или таблетки могут содержать состав контролируемого высвобождения, который может быть обеспечен в дисперсии активного соединения в гидроксипропилметилцеллюлозе.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат по меньшей мере одно соединение формулы (I) и необязательно дополнительное средство, выбранное из какого-либо фармацевтически приемлемого носителя, вспомогательного средства и среды. Альтернативные композиции в соответствии с настоящим изобретением содержат соединение формулы (I), описываемое в настоящем документе, или его пролекарство и фармацевтически приемлемый носитель, вспомогательное средство или среду.

Настоящее изобретение также охватывает готовое изделие. Подразумевается, что используемое в настоящем описании готовое изделие включает в себя без ограничения наборы и упаковки. Готовое изделие по настоящему изобретению включает в себя: (a) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит: первое терапевтическое средство, включающее в себя: соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (c) инструкцию по применению, в которой указано, что фармацевтическая композиция может быть использована для лечения воспалительного нарушения и/или аутоиммунного заболевания (как определено выше). Согласно другому варианту осуществления в инструкции по применению указано, что фармацевтическая композиция может быть использована в комбинации (как определено выше) со вторым терапевтическим средством для лечения воспалительного нарушения и/или аутоиммунного заболевания. Готовое изделие дополнительно может включать в себя: (d) второй контейнер, причем

компоненты (а) и (b) находятся во втором контейнере, а компонент (с) находится в или за пределами второго контейнера. Нахождение в первом и втором контейнерах означает, что соответствующий контейнер содержит продукт в своих пределах.

Первый контейнер является приемником, используемым для вмещения фармацевтической композиции. Этот контейнер может быть для изготовления, хранения, перевозки и/или отдельной/массовой продажи. Первый контейнер предназначен для защиты флакона, банки, сосуда, колбы, шприца, тубика (например, для изготовления крема) или любого другого контейнера, используемого для изготовления, содержания, хранения или распределения фармацевтического продукта.

Второй контейнер использовали для содержания первого контейнера и, необязательно, инструкции по применению. Примеры второго контейнера включают в себя без ограничения коробки (например, из картона или пластика), лотки, картонные тары, пакеты (например, бумажные или пластиковые пакеты), паки и мешочки. Инструкция для применения может быть физически прикреплена к внешней части первого контейнера при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления или она может находиться внутри второго контейнера без средств физического прикрепления к первому контейнеру. Альтернативно, инструкция по применению размещена снаружи второго контейнера. Если она размещена снаружи второго контейнера, является предпочтительным, чтобы инструкция по применению была физически прикреплена при помощи ленты, клея, скобки или другим способом прикрепления. Альтернативно, она может примыкать к или касаться внешней части второго контейнера без физического прикрепления.

Инструкция по применению является этикеткой, ярлыком, маркировкой и т. п., где указана информация, которая относится к фармацевтической композиции, находящейся в первом контейнере. Указанную информацию обычно устанавливает контрольный орган, регулирующий области, в которой продается готовое изделие (например, Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США). Согласно одному варианту осуществления в инструкции для применения конкретно указаны показания, для которых была одобрена фармацевтическая композиция. Инструкция по применению может быть сделана из любого материала, на котором пользователь может прочитать содержащуюся в нем или на нем информацию. Например, инструкция по применению сделана из материала, пригодного для печати (например, бумаги, пластика, картона, фольги, покрытой клеем бумаги или пластика и т. п.), на котором была составлена требуемая информация (например, напечатана или нанесена).

Способы получения

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены различными способами, хорошо известными специалисту в области органического синтеза. Соединения по настоящему изобретению могут быть синтезированы с применением описанных ниже способов вместе со способами синтеза, известными из области органической химии синтеза, или их вариациями, как отмечено специалистами настоящей области техники. Предпочтительные способы включают в себя без ограничения способы, описанные ниже. Все цитируемые в настоящем описании ссылки включены в настоящее описание во всей своей полноте при помощи ссылки.

Соединения по настоящему изобретению могут быть получены с применением реакций и методик, описанных в настоящем разделе. Реакции проводили в растворителях, подходящих для используемых реагентов и веществ, и они являются подходящими для осуществляемых превращений. Также, при описании представленных ниже способов синтеза является понятным, что все предложенные реакционные условия, включая выбор растворителя, реакционную атмосферу, температуру реакции, длительность эксперимента и методики исследования, выбраны, чтобы быть стандартными условиями для такого взаимодействия, которые должны быть легко подтверждены специалистом настоящей области техники. Специалисту области органического синтеза будет понятно, что функциональная группа, присутствующая в различных частях молекулы, должна совпадать с предложенными реагентами и реакциями. Такие ограничения по отношению к заместителям, которые совместимы с реакционными условиями, будут легко очевидны специалисту настоящей области техники, и тогда следует использовать альтернативные способы. Иногда будет необходима модификация порядка стадий синтеза или выбор одной конкретной схемы процесса над другой для получения требуемого соединения по настоящему изобретению. Также будет отмечено, что другим важным принципом при планировании любого пути синтеза в этой области является рациональный выбор защитной группы, используемой для защиты реакционноспособных функциональных групп, присутствующих в соединениях, описанных в настоящем изобретении. Авторитетным источником, в котором описаны многие альтернативы для квалифицированного практикующего специалиста, является Greene and Wuts (*Protective Groups In Organic Synthesis*, Third Edition, Wiley and Sons, 1999).

Примеры

Препараты соединений формулы (I) и промежуточные соединения, используемые при получении соединений формулы (I), могут быть получены с применением процедур, показанных в следующих примерах, и родственными процедурами. Способы и условия,

используемые в этих примерах, и фактические соединения, полученные в этих примерах, не предназначены для ограничения, но подразумевается, что они показывают, как соединения формулы (I) могут быть получены. Исходные вещества и реагенты, используемые в этих примерах, когда не были получены процедурой, описанной в настоящем изобретении, обычно являются или коммерчески доступными, или описаны в химической литературе, или могут быть получены с применением процедур, описанных в химической литературе.

СОКРАЩЕНИЯ

Ac	ацетил
ACN	ацетонитрил
AcOH	уксусная кислота
безвод.	безводный
вод.	водный
Bn	бензил
Bu	бутил
Boc	трет-бутоксикарбонил
об. кол.	Объемов колонки
DCE	дихлорэтан
DCM	дихлорметан
DMAP	диметиламинопиридин
DMF	диметилформамид
DMSO	диметилсульфоксид
EDC	1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимидгидрохлорид
EtOAc	этилацетат
Et	этил
EtOH	этанол
H или H ₂	водород
ч, ч. или час.	час(ы)
HCTU	Гексафторфосфат O-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
hex	гексан
i	изо
IPA	изопропиловый спирт
HOAc	уксусная кислота
HCl	соляная кислота

ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
ЖХ	жидкостная хроматография
М	молярный
мМ	миллимолярный
Me	метил
MeOH	метанол
МГц	мегагерц
мин.	минута(ы)
мин	минута(ы)
M ⁺¹	(M+H) ⁺
МС	масс-спектрометрия
н или Н	нормальный
NBS	н-бромсукцинимид
нм	нанометр
нМ	нанолярный
NMP	N-метилпирролидин
Pd/C	палладий на углеводе
PdCl ₂ (dppf) ₂	[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)
Pd(PPh ₃) ₄	тетраakis(трифенилфосфин)палладий
Ph	фенил
PPh ₃	трифенилфосфин
Pr	пропил
PSI	фунтов на квадратный дюйм
PuBOP	гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония
Вр. удерж.	время удерживания
насыщ.	насыщенный
СФХ	сверхкритическая флюидная хроматография
TEA	триэтиламин
TFA	трифторуксусная кислота
THF	тетрагидрофуран

Условия аналитической и препаративной ВЭЖХ:

QC-ACN-AA-XB: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы;
 Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза В:
 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В

в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

QC-ACN-TFA-XB: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,0 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика А1: L3 Acquity: Колонка: (ЖХМС) UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; Буфер: 0,05% TFA; Интервал градиента: 2%-98% В (0 - 1 мин) 98%В (до 1,5 мин) 98%-2% В (до 1,6 мин); Время градиента: 1,6 мин; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Время анализа: 2,2 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

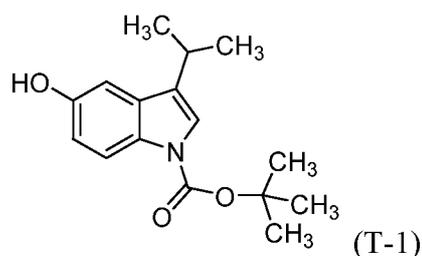
Методика В1: L2 Aquity(4); Колонка: (ЖХМС) UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; Буфер: 0,05% TFA; Интервал градиента: 2%-98% В (0 - 1 мин) 98%В (до 1,5 мин) 98%-2% В (до 1,5 мин); Время градиента: 1,8 мин; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Время анализа: 2,2 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ESI⁺).

(А): Колонка-Ascentis Express C18 (50 X 2,1 мм-2,7 мкм) Подв. фаза А: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза В: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, Элюция = 1 мл/мин.

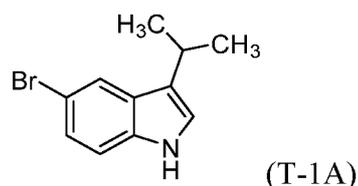
(D): Kinetex XB-C18 (75 x 3 мм) 2,6 микрон; Растворитель А: 10 мМ формиата аммония в воде: ацетонитрил (98:02); Подвижная фаза В: 10 мМ формиата аммония в воде: ацетонитрил (02:98); Температура: 50 °С; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Скорость элюции: 1,1 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Шаблон 1

трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат

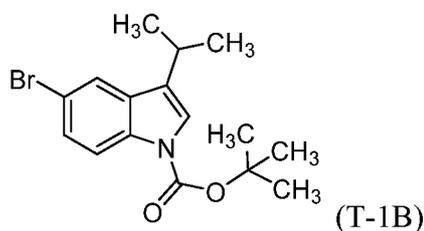


Промежуточное соединение Т-1А: 5-бром-3-изопропил-1Н-индол



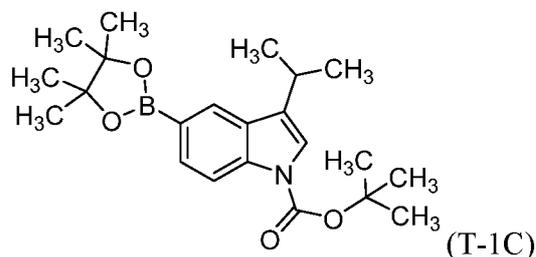
Круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали триэтилсианом (8,90 г, 77 ммоль), трихлоруксусной кислотой (6,25 г, 38,3 ммоль) и толуолом (50 мл). Раствор нагревали до 70 °С. Раствор 5-бром-1H-индола (5,0 г, 25,5 ммоль) и ацетона (2,247 мл, 30,6 ммоль) в толуоле (30 мл) по каплям добавляли с помощью капельной воронки. Полученный коричневый раствор нагревали при 70 °С в течение 1,5 ч. Раствор охлаждали до 10 °С. Реакцию гасили 10% раствором бикарбоната натрия. Реакционную смесь разбавляли диэтиловым эфиром. Органический слой отделяли, сушили и концентрировали в вакууме с получением неочищенного соединения. Неочищенное вещество очищали методом хроматографии на силикагеле, элюируя 5% этилацетата в гексанах с получением 5-бром-3-изопропил-1H-индола (5,5 г, 23,10 ммоль 95% выход) в виде масла. ЖХ время удерживания 1,42 мин [D]. МС m/z: 238,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,03-10,90 (m, 1H), 7,75-7,64 (m, 1H), 7,33-7,28 (m, 1H), 7,19-7,13 (m, 2H), 3,19-3,04 (m, 1H), 1,31-1,26 (m, 6H).

Промежуточное соединение T-1B: трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



К перемешиваемому раствору 5-бром-3-изопропил-1H-индола (1,13 г, 4,75 ммоль) в THF (9,49 мл) добавляли DMAP (0,116 г, 0,949 ммоль) и триэтиламин (0,661 мл, 4,75 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре при добавлении ди-трет-бутил дикарбоната (1,102 мл, 4,75 ммоль) в течение 5 минут. Бесцветный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре и раствор концентрировали в вакууме с получением желтоватого маслянистого твердого вещества. Вещество очищали методом колоночной хроматографии (40 г силикагеля), элюируя по градиенту 100% Гексаны - 50% EtOAc/гексаны. Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (1,6 г, 4,73 ммоль, 100% выход) в виде твердого вещества. ЖХ время удерживания 1,47 мин [A1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 7,98 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,82 (d, J=1,8 Hz, 1H), 7,46 (dd, J=8,8, 2,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J=0,6 Hz, 1H), 3,11 (qd, J=6,9, 6,1 Hz, 1H), 1,62 (s, 9H), 1,27 (d, J=6,8 Hz, 6H).

Промежуточное соединение Т-1С: трет-бутил-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат



В колбу, содержащую трет-бутил-5-бром-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (1,6 г, 4,73 ммоль), добавляли толуол (23,65 мл) и хлорид бис(бензонитрил)палладия(II) (0,045 г, 0,118 ммоль). Колбу герметично закупоривали резиновой диафрагмой, вакуумировали, и дегазировали N₂ несколько раз. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Триэтиламин (3,30 мл, 23,65 ммоль) (предварительно дегазированный) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (1,030 мл, 7,10 ммоль) добавляли. Сосуд нагревали до 75 °С в течение 1 часа. Раствор охлаждали до комнатной температуры, пропускали через слой целита и концентрировали в вакууме. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии (40 г силикагеля, 100% Гексаны - 50% EtOAc/гексаны). Схожие фракции концентрировали в вакууме с получением легкого золотистого масла, которое очищали методом колоночной хроматографии (25 г силикагеля, 100% гексаны-50% EtOAc/гексаны). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (1,2 г, 3,11 ммоль, 65,8% выход) в виде беловатого твердого вещества. МС (M⁺) *m/z*: 386,2. ЖХ время удерживания 1,32 мин [A1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,12 (d, J=7,9 Hz, 1H), 8,05 (s, 1H), 7,76 (dd, J=8,3, 1,0 Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 3,25-3,10 (m, 1H), 1,68-1,66 (m, 9H), 1,38 (s, 12H), 1,36 (d, J=7,0 Hz, 6H).

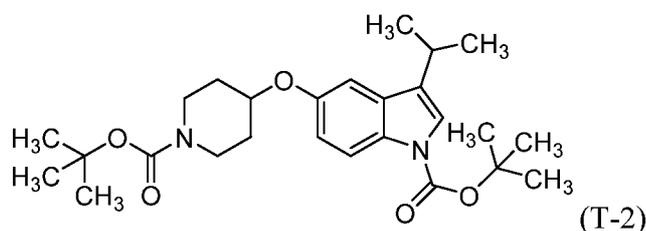
Шаблон 1: трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат

В колбу, содержащую трет-бутил-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (1,1 г, 2,85 ммоль), добавляли THF (28,5 мл) и гидроксид натрия (14,27 мл, 14,27 ммоль). Колбу охлаждали до 0 °С. Пероксид водорода (0,583 мл, 5,71 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут. Перемешивание продолжали в течение 30 минут. Раствор закисляли до pH 5 1 н HCl. Раствор экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением прозрачного масла. Прозрачное масло очищали методом колоночной хроматографии (25 г силикагеля, 100% гексаны-50%

EtOAc/гексаны), схожие фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (577 мг, 2,075 ммоль, 72,7% выход) в виде белого твердого вещества. МС (M^{+1}) m/z : 220,1 (MH^{+} -трет бутил). ЖХ время удерживания 1,04 мин [A1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,17 (s, 1H), 7,81 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,26 (s, 1H), 6,91 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,76 (dd, $J=8,8, 2,3$ Hz, 1H), 3,06-2,91 (m, 1H), 1,60 (s, 9H), 1,26 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Шаблон 2

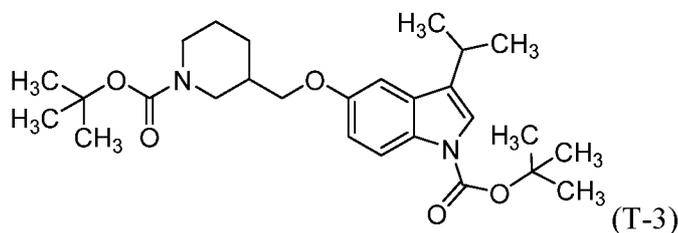
трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



В колбу, содержащую трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (577 мг, 2,096 ммоль), добавляли THF (40 мл), трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (590 мг, 2,93 ммоль), и трифенилфосфин (769 мг, 2,93 ммоль). Колбу охлаждали до 0 °С и (Е)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (740 мг, 2,93 ммоль) добавляли. Колбу продували N_2 и перемешивали в течение 1 часа при 0 °С. Колбу нагревали до комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. ЖХМС свидетельствовала о незавершенности реакции. трет-бутил-4-гидроксипиперидин-1-карбоксилат (590 мг, 2,93 ммоль), трифенилфосфин (769 мг, 2,93 ммоль), и (Е)-диазен-1,2-диилбис(пиперидин-1-илметанон) (740 мг, 2,93 ммоль) добавляли в колбу. Реакционную смесь нагревали до 45 °С в течение 3 часов, когда реакция завершалась. Воду (25 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 25 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением беловатой пены, которую очищали методом колоночной хроматографии (25 г силикагеля, 100% гексаны-50% EtOAc/гексаны). Схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (661 мг, 1,427 ммоль, 68,1% выход) в виде белой пены. МС (M^{+1}) m/z : 347,1 (MH^{+} -2трет бутил). ЖХ время удерживания 1,30 мин [A1]. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,00 (br. s., 1H), 7,31 (br. s., 1H), 7,07 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,93 (dd, $J=9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,48 (tt, $J=7,1, 3,4$ Hz, 1H), 3,78-3,69 (m, 2H), 3,39-3,29 (m, 2H), 3,06 (spt, $J=6,7$ Hz, 1H), 2,00-1,88 (m, 2H), 1,84-1,72 (m, 2H), 1,66 (s, 9H), 1,48 (s, 9H), 1,34 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Шаблон 3

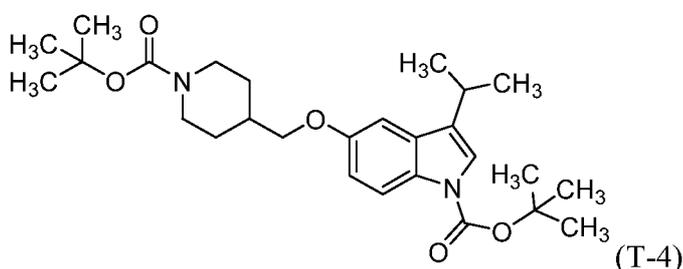
трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



Шаблон 3, полученный в соответствии с общей методикой получения, раскрытой в шаблоне 2, с использованием трет-бутил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (CAS # 4606-65-9). Выделяли трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (90 мг, 0,190 ммоль, 52,4% выход). МС (M^+) m/z : 473,3. ЖХ время удерживания 1,33 мин [A1].

Шаблон 4

трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат

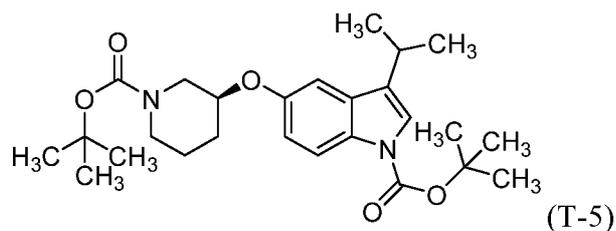


Шаблон 4, полученный в соответствии с общей методикой получения, раскрытой в шаблоне 2, с использованием трет-бутил-4-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилата (CAS# 123855-51-6). Выделяли трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (681 мг, 1,441 ммоль, 52,9% выход). МС (M^+) m/z : 361,1 (MH^+ - 2 трет-бутил). ЖХ время удерживания 1,32 мин [A1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 7,90 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,09 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,92 (dd, $J=9,0, 2,4$ Hz, 1H), 3,98 (d, $J=11,9$ Hz, 2H), 3,88 (d, $J=6,4$ Hz, 2H), 3,13-3,01 (m, 1H), 2,81-2,66 (m, 2H), 1,99-1,86 (m, 1H), 1,77 (d, $J=10,6$ Hz, 2H), 1,61 (s, 9H), 1,40 (s, 9H), 1,28 (d, $J=6,8$ Hz, 6H), 1,23-1,09 (m, 2H).

Шаблон 5

(S)-трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)окси)-3-изопропил-1H-

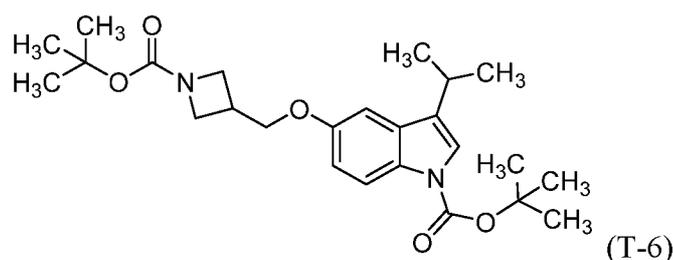
индол-1-карбоксилат



Шаблон 5, полученный в соответствии с общей методикой получения, раскрытой в шаблоне 2, с использованием (R)-трет-бутил-3-гидроксипиперидин-1-карбоксилата (CAS# 143900-43-0). Выделяли (S)-трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-3-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (200 мг, 0,436 ммоль, 42,9% выход). МС (M^{+}) m/z : 347,1 (MH^{+} - 2 трет-бутил). ЖХ время удерживания 1,30 мин [A1].

Шаблон 6

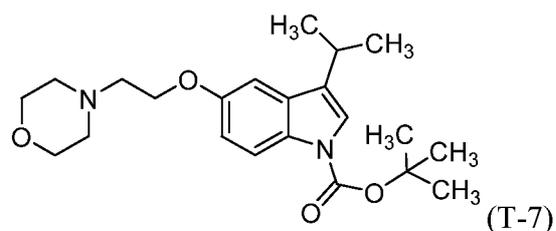
трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



Шаблон 6, полученный в соответствии с общей методикой получения, раскрытой в шаблоне 2, с использованием трет-бутил-3-(гидроксиметил)азетидин-1-карбоксилата (CAS# 142253-56-3). Выделяли трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)азетидин-3-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (672 мг, 1,512 ммоль, 83% выход). МС (M^{+}) m/z : 332,8 (MH^{+} - 2 трет-бутил). ЖХ время удерживания 1,25 мин [A1].

Шаблон 7

трет-бутил-3-изопропил-5-(2-морфолиноэтокси)-1H-индол-1-карбоксилат

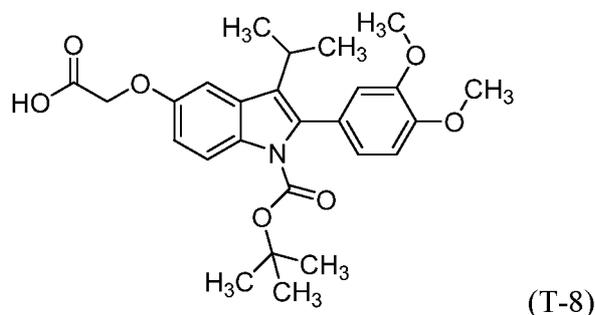


Шаблон 7, полученный в соответствии с общей методикой получения, раскрытой в шаблоне 2, с использованием 2-морфолиноэтанола (CAS# 622-40-2). Выделяли трет-бутил-3-изопропил-5-(2-морфолиноэтокси)-1H-индол-1-карбоксилат (31 мг, 0,080 ммоль, 27,5%

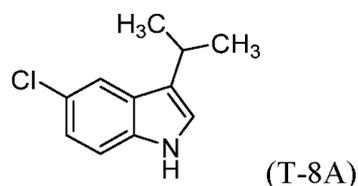
выход). МС (M^{+1}) m/z : 388,9. ЖХ время удерживания 0,86 мин [A1].

Шаблон 8

2-((1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)уксусная кислота

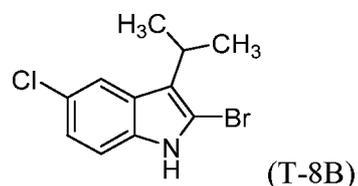


Промежуточное соединение T-8A: 5-хлор-3-изопропил-1H-индол



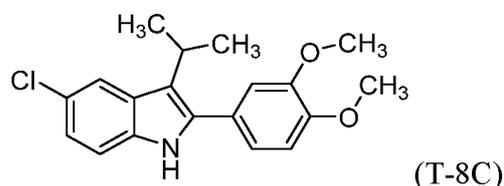
В круглодонную колбу емкостью 500 мл добавляли 5-хлор-1H-индол (5 г, 33,0 ммоль), трихлоруксусную кислоту (8,08 г, 49,5 ммоль) и триэтилсилан (15,80 мл, 99 ммоль) в толуоле (200 мл). Реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 16 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали ледяной водой (100 мл) и экстрагировали добавлением диэтилового эфира (2 X 100 мл). Органические слои объединяли и промывали 1,5 М раствором двухосновного фосфата калия (2X 100 мл) и насыщенным водным раствором хлорида натрия (1X 100 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на упакованную колонку ISCO с 120 г силикагеля и элюировали в течение 20 мин по градиенту 0%-50% EtOAc в гексанах с получением 5-хлор-3-изопропил-1H-индола (6 г, 31,0 ммоль, 94 % выход). МС (M^{+1}) m/z : 194. ЖХ время удерживания 1,20 мин [QC-ACN-TFA-XB]. 1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$) δ 10,94 (br s, 1H), 7,55 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,35 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 7,16 (d, $J=2,0$ Hz, 1H), 7,05 (dd, $J=8,6, 2,0$ Hz, 1H), 3,18-3,05 (m, 1H), 1,29 (d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Промежуточное соединение T-8B: 2-бром-5-хлор-3-изопропил-1H-индол



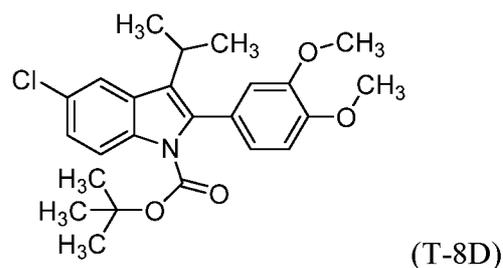
5-хлор-3-изопропил-1H-индол (7,79 г, 40,2 ммоль) (Т-1А) растворяли в DCE (80 мл). NBS (6,80 г, 38,2 ммоль) в DCE (80 мл) добавляли с помощью капельной воронки в течение 15 минут. ЖХМС анализ свидетельствовал о завершении реакции. Реакцию гасили добавлением 10% водного раствора сульфита натрия (25 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением DCM. Органические экстракты объединяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали с получением 2-бром-5-хлор-3-изопропил-1H-индола (10,9 г, 100%) в виде темного коричневого масла. МС (M^+) m/z : 272/274. ЖХ время удерживания 1,08 мин [Методика В1]. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,93 (br. s., 1H), 7,67-7,60 (m, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12-7,07 (m, 1H), 3,20 (quin, $J=7,1$ Hz, 1H), 1,40 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

Промежуточное соединение Т-8С: 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол



К смеси, содержащей 2-бром-5-хлор-3-изопропил-1H-индол (28 г, 103 ммоль), (3,4-диметоксифенил)бороновую кислоту (18,69 г, 103 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-DCM}$ аддукт (4,20 г, 5,14 ммоль) в THF (200 мл), добавляли 3 М водный раствор фосфата трикалия (103 мл, 308 ммоль). Реакционную смесь барботировали азотом в течение 5 минут и нагревали до 50 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали досуха. Неочищенное вещество растворяли в DCM (150 мл) и вода (250 мл) добавляли медленно. Реакционную смесь перемешивали, что приводило к образованию осадка. Осадок фильтровали и промывали диэтиловым эфиром (150 мл) с получением 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индола (28 г, 81% выход) в виде светло-желтого твердого вещества. МС (M^+) m/z : 330. ЖХ время удерживания 2,6 мин [А].

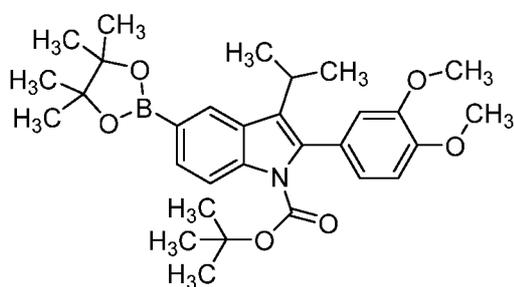
Промежуточное соединение Т-8D: трет-бутил-5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору, содержащему 5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол (Т-8С)

(1,8 г, 5,46 ммоль) в THF (20 мл), добавляли ВОС-ангидрид (1,521 мл, 6,55 ммоль) с последующим добавлением ТЕА (0,761 мл, 5,46 ммоль) и DMAP (0,133 г, 1,092 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч и концентрировали в вакууме. Остаток повторно растворяли в DCM (10 мл), адсорбировали на небольшом количестве силикагеля (20 г) и очищали на колонке ISCO с силикагелем (24 г) с использованием гексанов/EtOAc 0%-50% в течение 15 мин по градиенту получением трет-бутил-5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (2,2 г, 5,12 ммоль, 94 % выход). МС (M^{+1}) m/z : 430. ЖХ время удерживания 1,3 мин [B1].

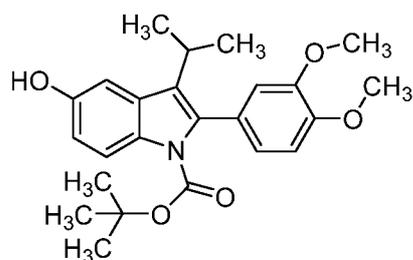
Промежуточное соединение Т-8Е: трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



(T-8E)

К смеси трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (2,2 г, 5,56 ммоль), хлорида бис(бензонитрил)палладия(II) (0,053 г, 0,139 ммоль), и S-Phos (0,228 г, 0,556 ммоль) в сосуде с завинчивающейся крышкой добавляли диоксан (25 мл) с последующим добавлением ТЕА (25 мл, 179 ммоль) и пинаколборана (1,614 мл, 11,13 ммоль). Сосуд оборудовали покрытой тефлоном крышкой с диафрагмой. Систему вакуумировали (с помощью иглы из азотной магистрали/вакуумпровода) и обратно наполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли трижды. Иглу удаляли и сосуд нагревали при 85 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM, адсорбировали на 5 г силикагеля, и очищали на 80 г картридже для колонки ISCO с силикагелем, которую элюировали 20 мин по градиенту 0%-50% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (2,5 г, 4,79 ммоль, 86 % выход). МС (M^{+1}) m/z : 522. ЖХ время удерживания 1,3 мин [B1].

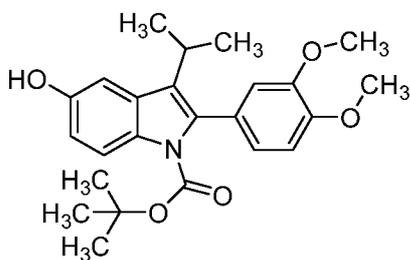
Промежуточное соединение Т-8F: трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-5-гидрокси-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



(T-8F)

К охлажденному (на ледяной бане) раствору, содержащему трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (T-8E) (2,5 г, 4,8 ммоль) в THF (25 мл) добавляли 1N водный гидроксид натрия (24 мл, 24 ммоль) с последующим капельным добавлением пероксида водорода (2,5 мл, 24 ммоль), 30% в воде. Смесь перемешивали в течение еще 30 мин. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), и промывали 10% водным раствором бисульфита натрия (2X 50 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1 X 25 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку ISCO с 40 г силикагеля ISCO, которую элюировали в течение 15 мин по градиенту 0%-100% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-5-гидрокси-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (1,25 г, 3,04 ммоль, 63,4 % выход). МС (M⁺) *m/z*: 412. ЖХ время удерживания 1,03 мин [B1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,14 (d, *J*=8,9 Hz, 1H), 7,18 (d, *J*=2,4 Hz, 1H), 6,95-6,82 (m, 4H), 3,96 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 2,92 (quin, *J*=7,1 Hz, 1H), 1,32 (d, *J*=7,1 Hz, 6H), 1,29-1,24 (m, 9H).

Промежуточное соединение T-8G: трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



(T-8G)

К смеси, содержащей трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-5-гидрокси-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (T-8F) (1 г, 2,4 ммоль) и карбонат цезия (1,9 г, 4,9 ммоль) в ацетонитриле (20 мл), добавляли этилбромацетат (0,40 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляли диэтиловым эфиром (50 мл) и твердые вещества отфильтровывали через слой целита. Фильтрат концентрировали и неочищенное вещество растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на 24 г колонку с силикагелем ISCO, которую элюировали в течение 10 мин по

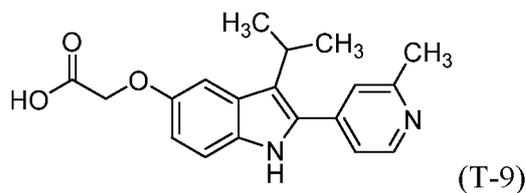
градиенту 0%-50% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (1,20 г, 2,412 ммоль, 99 % выход). МС (M^{+1}) m/z : 498. ЖХ время удерживания 1,15 мин [B1].

Шаблон Т-8:

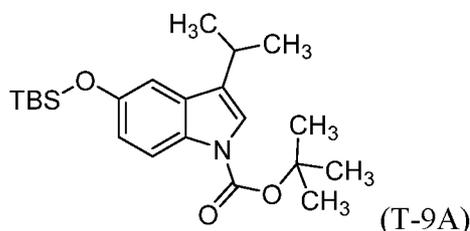
К раствору, содержащему трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-5-(2-этокси-2-оксоэтокси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (1,25 г, 2,5 ммоль), в THF/MeOH (20 мл/5 мл), добавляли водный 1N раствор NaOH (5 мл, 5,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч, затем концентрировали до ~ 10 мл и закисляли до pH 6 с использованием 1N водного раствора HCl. Полученные твердые вещества отфильтровывали и промывали водой и диэтиловым эфиром и сушили с получением 2-((1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)уксусной кислоты (1 г, 99% выход). МС (M^{+1}) m/z : 470. ЖХ время удерживания 1,01 мин [B1]. 1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,22 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 6,99 (dd, $J=9,1, 2,6$ Hz, 1H), 6,96-6,93 (m, 1H), 6,90-6,86 (m, 1H), 6,83 (d, $J=1,8$ Hz, 1H), 4,78 (s, 2H), 4,02-3,93 (m, 3H), 3,92-3,85 (m, 3H), 3,00-2,89 (m, 1H), 1,35-1,32 (m, 3H), 1,32-1,31 (m, 3H), 1,29-1,26 (m, 8H).

Шаблон 9

2-((1-(трет-бутоксикарбонил)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)уксусная кислота



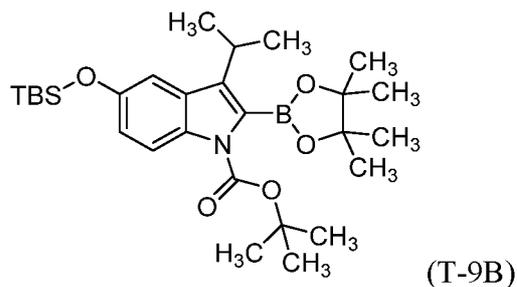
Промежуточное соединение Т-9А: трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (Т-1) (750 мг, 2,7 ммоль) в DCM (20 мл), добавляли TBDMS-Cl (452 мг, 3,00 ммоль) и имидазол (185 мг, 2,72 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 ч и концентрировали, растворяли в этилацетате (100 мл), промывали 0,1 М водным раствором HCl (100 мл), водой (100 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (50 мл). Органический слой сушили с

Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку ISCO с 12 г силикагеля ISCO, которую элюировали в течение 15 мин по градиенту 0%-10% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата (700 мг, 1,797 ммоль, 66,0 % выход). МС (M⁺) *m/z*: 390. ЖХ время удерживания 1,51 мин [B1].

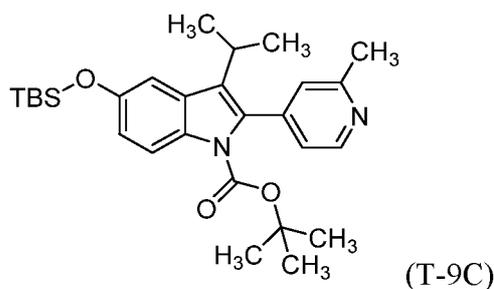
Промежуточное соединение Т-9В: трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (700 мг, 1,797 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (0,458 мл, 2,246 ммоль) в THF (12 мл), охлаждали до -78 °С в атмосфере азота и обрабатывали LDA (2 М THF) (1,168 мл, 2,336 ммоль). Реакционную смесь нагревали до -30 °С в течение 1 ч и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь обрабатывали насыщенным водным раствором NH₄Cl (10 мл). Ледяную баню удаляли и реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и водой (20 мл). Реакционную смесь выливали в делительную воронку, водный слой удаляли, и органический слой промывали водой (50 мл), и насыщенным водным раствором NaCl (20 мл). Органический слой сушили Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением неочищенного вещества. Неочищенное вещество растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на силикагель ISCO (12 г колонка ISCO), который элюировали в течение 10 мин по градиенту 0%-10% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (700 мг, 1,358 ммоль, 76 % выход). МС (M⁺) *m/z*: 516. ЖХ время удерживания 1,55 мин [B1].

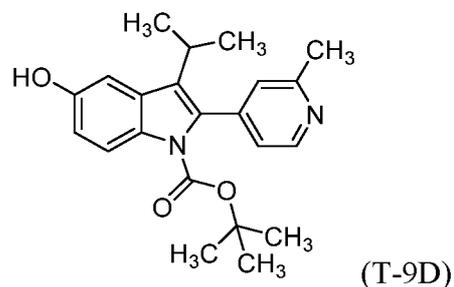
Промежуточное соединение Т-9С: трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-1-карбоксилат

57



К смеси, содержащей трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (2,2 г, 4,3 ммоль), 4-бром-2-метилпиридин (0,633 мл, 5,3 ммоль), и Xphos Pd G2 (0,101 г, 0,13 ммоль), в сосуде с завинчивающейся крышкой добавляли THF (25 мл) с последующим добавлением водного раствора трехосновного фосфата калия (4,5 мл, 13,5 ммоль). Сосуд оборудовали покрытой тефлоном крышкой с диафрагмой. Систему вакуумировали (с помощью иглы из азотной магистрали/вакуумпровода) и обратно наполняли газообразным азотом. Процедуру повторяли трижды. Иглу удаляли и сосуд нагревали при 75 °С в течение 18 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и промывали насыщенным водным раствором NaCl (25 мл). Органическую фазу сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на колонку ISCO с 40 г силикагеля ISCO, которую элюировали в течение 15 мин по градиенту 0%-50% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (1,8 г, 3,74 ммоль, 88% выход). МС (M⁺) *m/z*: 481. ЖХ время удерживания 1,12 мин [B1].

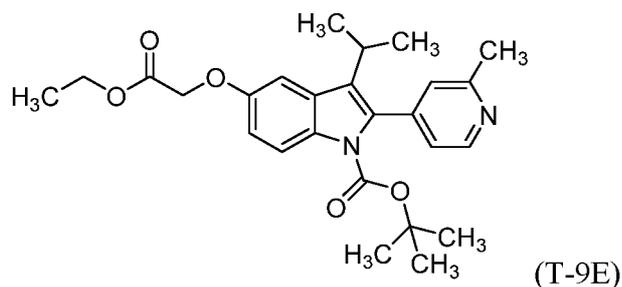
Промежуточное соединение T-9D: трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил-5-((трет-бутилдиметилсилил)окси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (400 мг, 0,83 ммоль) в THF (10 мл), добавляли 1 М раствор TBAF в THF, (1,7 мл, 1,7 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли буфером с pH 7 (25 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3 X 40 мл). Органические экстракты объединяли и промывали водой (1 X 30 мл) и насыщенным водным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и

концентрировали с получением трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (300 мг, 0,819 ммоль, 98 % выход). МС (M^+) m/z : родительский ион отсутствовал. ЖХ время удерживания 1,07 мин [Методика В1]. ^1H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ- d) δ 8,62-8,54 (m, 1H), 8,22 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,27 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,13 (s, 1H), 7,09-7,05 (m, 1H), 7,02 (dd, $J=9,1, 2,6$ Hz, 1H), 2,96-2,81 (m, 1H), 2,65 (s, 3H), 1,34 (s, 3H), 1,33 (s, 3H), 1,29-1,21 (m, 9H).

Промежуточное соединение Т-9Е: трет-бутил-5-(2-этокси-2-оксоэтокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат



К раствору, содержащему трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (300 мг, 0,819 ммоль) и карбонат цезия (533 мг, 1,637 ммоль) в DMF (5 мл), добавляли этил-2-бромацетат (0,100 мл, 0,901 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (50 мл), промывали водным 10% раствором LiCl (3 X 20 мл) и насыщенным водным раствором NaCl (1 X 10), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на ISCO силикагель (12 г ISCO колонка), который элюировали в течение 10 мин по градиенту 0%-50% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-5-(2-этокси-2-оксоэтокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (350 мг, 0,773 ммоль, 94% выход). МС (M^+) m/z : 453. ЖХ время удерживания 0,87 мин [В1].

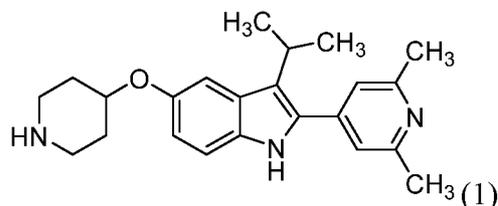
Шаблон 9:

К раствору, содержащему трет-бутил-5-(2-этокси-2-оксоэтокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (350 мг, 0,773 ммоль) в смеси THF (5 мл)/метанол (1 мл), добавляли 1н водный раствор NaOH (3,87 мл, 3,87 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 16 ч при комнатной температуре и нагревали при 75 °С в течение 4 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и подкисляли водным 0,5 н HCl до pH 5. Полученные твердые вещества отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)уксусной кислоты (250 мг, 0,771 ммоль, 100% выход). МС (M^+) m/z : 325. ЖХ время

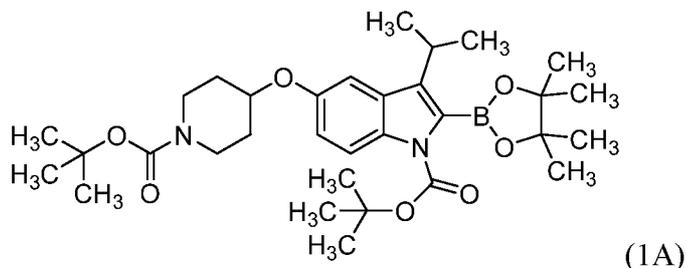
удерживания 0,59 мин [B1]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 11,14 (s, 1H), 8,58-8,54 (m, 1H), 7,44-7,40 (m, 1H), 7,37-7,33 (m, 1H), 7,32-7,28 (m, 1H), 7,17 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,84 (dd, $J=8,9, 2,4$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 3,46-3,21 (m, 1H), 2,57 (s, 3H), 1,43 (s, 3H), 1,41 (s, 3H).

Пример 1

2-(2,6-диметилпиперидин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол



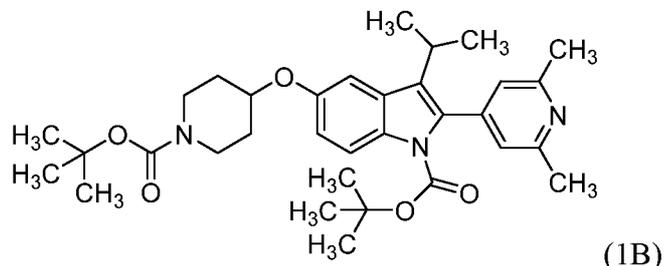
Промежуточное соединение 1A: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



В предварительно высушенный, продутый N_2 сосуд емкостью 40 мл с предохранительной диафрагмой добавляли трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (661 мг, 1,441 ммоль), THF (15 мл), и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (282 мг, 1,513 ммоль). Раствор охлаждали до -20 °C на бане NMP/сухой лед. LDA (2,0 M в THF) (2,162 мл, 4,32 ммоль) добавляли по каплям в течение 5 минут. Через 1 час, ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию гасили 1 M KHSO_4 . Смесь нагревали до комнатной температуры. Раствор разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 20 мл). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением прозрачного светлого масла. Полученное масло очищали методом колоночной хроматографии (24 г силикагеля, 100% гексаны-50%EtOAc/гексаны), схожие фракции объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил) пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (755 мг, 1,292 ммоль, 90% выход) в виде белой пены. МС (M^+) m/z : 585,3. ЖХ время удерживания 1,33 мин [A1]. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 7,73 (d, $J=9,0$ Hz, 1H), 7,17 (d, $J=2,4$ Hz, 1H), 6,98 (dd, $J=9,0, 2,4$ Hz, 1H), 4,57 (dt, $J=7,9, 4,1$ Hz, 1H), 3,70-3,60 (m, 2H), 3,25-3,08 (m, 3H), 1,90 (ddd, $J=9,7, 6,3, 3,0$ Hz, 2H), 1,63

(s, 9H), 1,58-1,48 (m, 2H), 1,41 (s, 9H), 1,33 (s, 12H), 1,31 (d, J=7,1 Hz, 6H).

Промежуточное соединение 1B: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат



В сосуд емкостью 20 мл с предохранительной диафрагмой добавляли трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (500 мг, 0,855 ммоль), 4-бром-2,6-диметилпиридин (191 мг, 1,026 ммоль), предкатализатор 2-го поколения Xphos (33,6 мг, 0,043 ммоль), и THF (8554 мкл). Сосуд вакуумировали и продували N₂ несколько раз. Фосфат трикалия (855 мкл, 2,57 ммоль) добавляли. Сосуд вакуумировали и продували N₂ несколько раз. Сосуд нагревали до 65 °С. Через 2 ч, ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Насыщенный солевой раствор (25 мл) добавляли и смесь экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 25 мл EtOAc). Объединенные органические фракции сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали в вакууме с получением прозрачного желтоватого масла. Масло очищали методом колоночной хроматографии (25 г силикагеля, 100% гексаны-100% EtOAc), схожие фракции объединяли, и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилата, (420 мг, 0,745 ммоль, 87% выход) в виде беловатой пены. МС (M⁺) *m/z*: 564,3. ЖХ время удерживания 0,99 мин [A1]. ¹H ЯМР (400 МГц, ХЛОРОФОРМ-d) δ 8,17 (d, J=9,0 Hz, 1H), 7,23 (d, J=2,3 Hz, 1H), 7,00-6,95 (m, 1H), 6,90 (s, 2H), 4,48 (tt, J=7,1, 3,4 Hz, 1H), 3,79-3,69 (m, 2H), 3,35 (ddd, J=13,4, 7,8, 3,8 Hz, 2H), 2,93-2,81 (m, 1H), 2,57 (s, 6H), 2,00-1,90 (m, 2H), 1,85-1,75 (m, 2H), 1,48 (s, 9H), 1,32 (d, J=7,1 Hz, 6H), 1,23 (s, 9H).

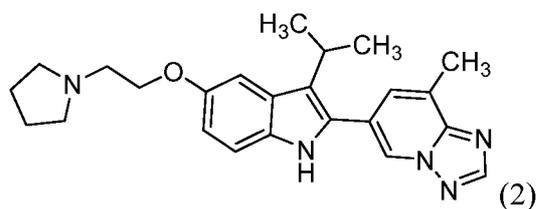
Пример 1:

В сосуд емкостью 20 мл, содержащий трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)окси)-2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (400 мг, 0,710 ммоль), добавляли HCl (2,0 M в диоксане) (2 мл, 4,00 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов, когда ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Раствор концентрировали в потоке N₂ и

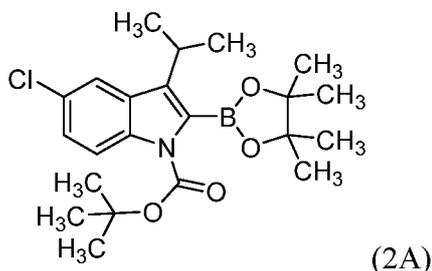
растирали несколько раз с Et₂O и сушили в вакууме с получением 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индола, 2 HCl в виде желтого твердого вещества. МС (M⁺) *m/z*: 363,9. ЖХ время удерживания 1,19 мин [QC-ACN-AA-XB]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,61 (s, 1H), 7,73 (s, 2H), 7,38 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,34 (d, J=2,1 Hz, 1H), 6,98 (dd, J=8,9, 2,3 Hz, 1H), 4,65 (dt, J=7,0, 3,7 Hz, 1H), 3,24 (br. s., 2H), 3,09 (br. s., 2H), 2,76 (s, 6H), 2,16-2,05 (m, 2H), 1,94-1,81 (m, 2H), 1,46 (d, J=7,0 Hz, 6H) (2 протона перекрыты пиком H₂O).

Пример 2

6-(3-изопропил-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-a]пиридин



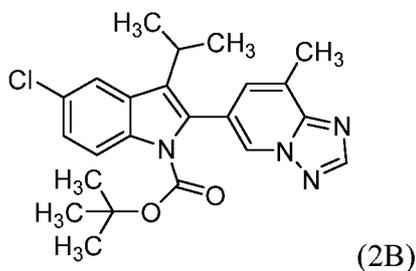
Промежуточное соединение 2A: трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



Раствор, содержащий трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (1 г, 3,40 ммоль) и 2-изопропокси-4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан (0,903 мл, 4,42 ммоль) в сухом THF (20 мл), в атмосфере азота охлаждали на сухой бане лед/ацетон при -78 °C и обрабатывали LDA (2M в THF) (2,55 мл, 5,11 ммоль). Смесь перемешивали при -78 °C в течение 30 мин, оставляли нагреваться до -30 °C в течение 1 ч, и перемешивали при -30 °C в течение 30 мин. Реакционную смесь обрабатывали 10% водным раствором NH₄Cl (15 мл) и разбавляли этилацетатом (100 мл). Органический слой промывали водой и насыщенным водным раствором NaCl, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в небольшом количестве DCM и загружали на ISCO силикагель (24 г ISCO Колонка), который элюировали в течение 15 мин по градиенту 0%-50% гексаны/этилацетат с получением трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетрамethyl-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (1,2 г, 2,86 ммоль, 84% выход). МС (M⁺) *m/z*: 364,2 (MH⁺-третбутил). ЖХ время удерживания 1,36 мин [B1]. ¹H ЯМР (400 МГц,

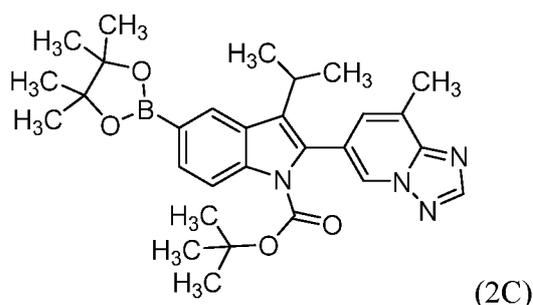
ХЛОРОФОРМ-d) δ 7,80-7,74 (m, 1H), 7,60-7,57 (m, 1H), 7,22-7,17 (m, 1H), 3,24-3,08 (m, 1H), 1,70-1,67 (m, 9H), 1,46-1,44 (m, 12H), 1,43-1,42 (m, 3H), 1,41-1,39 (m, 3H).

Промежуточное соединение 2B: трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



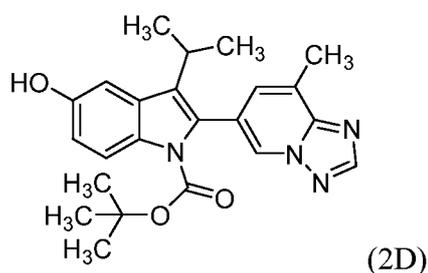
В сосуд емкостью 20 мл с предохранительной диафрагмой добавляли трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-2-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (1 г, 2,382 ммоль), 6-бром-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (0,556 г, 2,62 ммоль), XPhos Pd G2 (0,094 г, 0,119 ммоль), и THF (6 мл). Сосуд вакуумировали и продували N₂ несколько раз. Фосфат трикалия (2,382 мл, 7,15 ммоль) добавляли. Сосуд вакуумировали и продували N₂ несколько раз. Реакционную смесь нагревали до 65 °С в течение 3 часов, когда ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Реакцию разбавляли водой (25 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 15 мл). Органическую фазу объединяли, промывали насыщенным солевым раствором (1 x 10 мл) и сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением масла. Белое твердое вещество образовывалось при стоянии. Твердое вещество растирали с Et₂O. Белое твердое вещество отфильтровывали и сушили в вакууме с получением трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1H-индол-1-карбоксилата (743 мг, 1,714 ммоль, 71,9% выход). МС (M⁺) *m/z*: 424,9. ЖХ время удерживания 1,19 мин [A1]. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,97 (d, J=0,5 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,22 (d, J=8,9 Hz, 1H), 7,85 (d, J=2,1 Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,42 (dd, J=8,9, 2,1 Hz, 1H), 2,87 (quin, J=7,1 Hz, 1H), 2,59 (s, 3H), 1,29 (br. s., 6H), 1,12 (s, 9H).

Промежуточное соединение 2C: трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-индол-1-карбоксилат



В сосуд емкостью 40 мл с предохранительной диафрагмой добавляли трет-бутил-5-хлор-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (743 мг, 1,749 ммоль), хлорид бис(бензонитрил)палладия(II) (16,77 мг, 0,044 ммоль), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил (71,8 мг, 0,175 ммоль), и толуол (3497 мкл). Сосуд вакуумировали и дегазировали N₂ несколько раз. Сосуд перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Триэтиламин (1219 мкл, 8,74 ммоль) (предварительно дегазированный) и 4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан (381 мкл, 2,62 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до 80 °С в течение 4 часов. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Раствор пропускали через слой целита, концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Желтое масло очищали с помощью ISCO (40 г силикагеля, 100% гексаны-50% EtOAc/гексаны). Схожие фракции концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (903 мг, 1,749 ммоль, 100% выход). МС (M⁺) *m/z*: 516,9. ЖХ время удерживания 1,20 мин [A1].

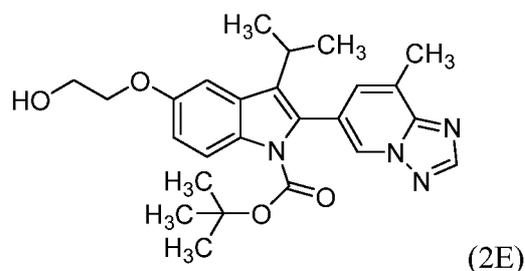
Промежуточное соединение 2D: трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат



В круглодонную колбу емкостью 200 мл добавляли трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (0,903 г, 1,749 ммоль), THF (17,49 мл) и гидроксид натрия (8,74 мл, 8,74 ммоль). Колбу охлаждали до 0 °С. Пероксид водорода (0,357 мл, 3,50 ммоль) добавляли по каплям в течение 10 минут и перемешивание продолжали в течение 30 минут. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Раствор закисляли до pH 5 1н HCl. Раствор

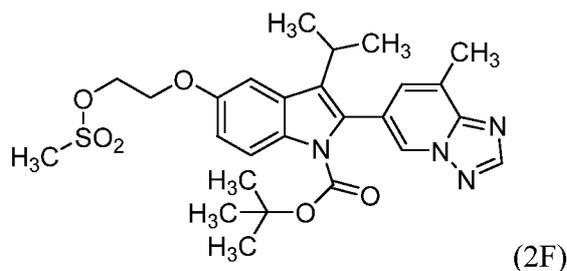
экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 25 мл), объединенные органические экстракты сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали в вакууме с получением прозрачного масла. Прозрачное масло очищали с помощью ISCO (25 г силикагеля, 100% гексаны-50% EtOAc/гексаны), схожие фракции объединяли и концентрировали с получением трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (640 мг, 1,496 ммоль, 86% выход). МС (M^+) m/z : 406,9. ЖХ время удерживания 0,92 мин [A1]. 1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6) δ 9,24 (s, 1H), 8,89 (d, $J=0,6$ Hz, 1H), 8,51 (s, 1H), 8,01 (d, $J=8,9$ Hz, 1H), 7,48 (d, $J=1,1$ Hz, 1H), 7,11 (d, $J=2,3$ Hz, 1H), 6,83 (dd, $J=8,9, 2,3$ Hz, 1H), 2,81 (spt, $J=7,1$ Hz, 1H), 2,58 (s, 3H), 1,32-1,21 (m, 6H), 1,11 (s, 9H).

Промежуточное соединение 2E: трет-бутил-5-(2-гидроксиэтокси)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат



В сосуд емкостью 1 драм с предохранительной диафрагмой добавляли трет-бутил-5-гидрокси-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (300 мг, 0,738 ммоль) и карбонат калия (204 мг, 1,476 ммоль) в MeOH (1 мл). Оксيران (2,5 М в THF) (1,476 мл, 3,69 ммоль) добавляли. Сосуд герметично укупоривали и нагревали до 50 °С с перемешиванием в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали, концентрировали в вакууме, и полученное масло очищали с помощью ISCO (12г силикагеля, 10% гексаны-100% EtOAc). Фракции продукта объединяли и концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-5-(2-гидроксиэтокси)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (135 мг, 0,297 ммоль, 40,2% выход) в виде белой пены. МС (M^+) m/z : 450,9. ЖХ время удерживания 0,94 мин [A1].

Промежуточное соединение 2F: трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(2-((метилсульфонил)окси)этокси)-1Н-индол-1-карбоксилат



В сосуд емкостью 1 драм, охлажденный до 0 °С, добавляли трет-бутил-5-(2-гидроксиэтоксипропил)-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат (135 мг, 0,300 ммоль), DCM (1 мл), и триэтиламин (0,042 мл, 0,300 ммоль). Метансульфонилхлорид (0,035 мл, 0,449 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Вещество концентрировали в вакууме с получением трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(2-((метилсульфонил)окси)этоксипропил)-1Н-индол-1-карбоксилата (150 мг, 0,284 ммоль, 95% выход). МС (M^{+1}) m/z : 528,8. ЖХ время удерживания 0,98 мин [A1].

Пример 2:

В сосуд емкостью 1 драм добавляли трет-бутил-3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-5-(2-((метилсульфонил)окси)этоксипропил)-1Н-индол-1-карбоксилат (50 мг, 0,095 ммоль), DCM (1 мл), и пирролидин (20,18 мг, 0,284 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Реакционную смесь разбавляли водой (2 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением масла. Масло обрабатывали 1:1 TFA:DCM (2 мл) в течение 30 минут. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Масло концентрировали в потоке N_2 . Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ с получением 6-(3-изопропил-5-(2-(пирролидин-1-ил)этоксипропил)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридина (28,1 мг, 0,068 ммоль, 72,2% выход). МС (M^{+1}) m/z : 404,3. ЖХ время удерживания 1,19 мин [QC-ACN-AA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, $DMSO-d_6$) δ 11,09 (br. s., 1H), 8,78 (br. s., 1H), 8,52 (s, 1H), 7,59 (s, 1H), 7,28 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 6,80 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J=5,5$ Hz, 2H), 3,28-3,18 (m, 1H), 2,84 (br. s., 2H), 2,62 (s, 3H), 2,58 (br. s., 4H), 1,71 (br. s., 4H), 1,41 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 2.

ТАБЛИЦА 1

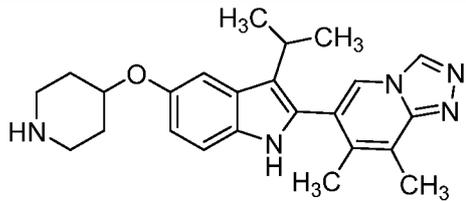
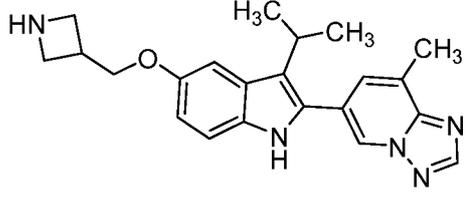
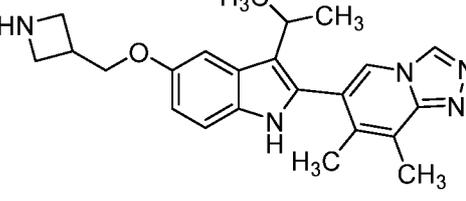
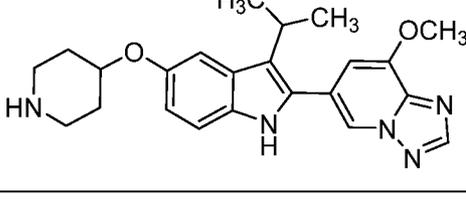
№ пр.	Структура	ЖХМС МН ⁺	Вр.удерж ж.	ВЭЖХ Методика
3		454,4	1,97	QC-ACN-AA-XB
4		436,4	1,81	QC-ACN-AA-XB
5		420,1	1,46	QC-ACN-AA-XB

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 1.

ТАБЛИЦА 2

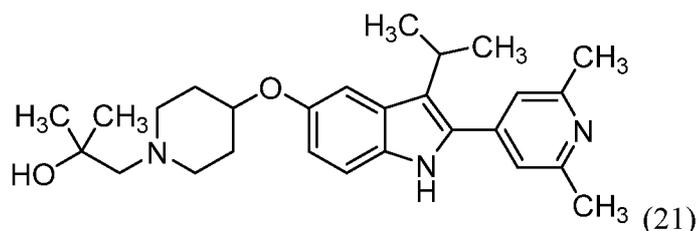
№ пр.	Структура	ЖХМС МН ⁺	Вр.удерж ж.	ВЭЖХ Методика
6		377,9	0,9	QC-ACN-TFA-XB
7		394,3	1,1	QC-ACN-AA-XB
8		380,2	1,1	QC-ACN-AA-XB

9		390,1	1,19	QC-ACN-AA-XB
10		390,1	1,1	QC-ACN-TFA-XB
11		380,2	0,62	A1
12		404,2	1,2	QC-ACN-AA-XB
13		414,0	0,65	A1
14		394,0	0,66	A1
15		408,0	0,66	A1
16		418,0	0,57	A1

17		403,9	0,54	A1
18		376,0	0,64	A1
19		390,0	0,55	A1
20		405,9	0,64	A1

Пример 21

1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол

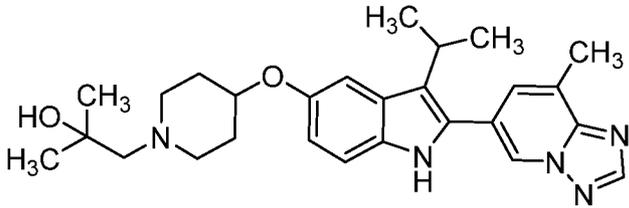
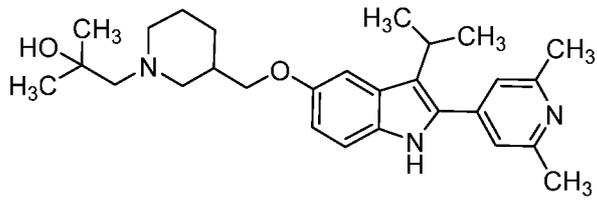
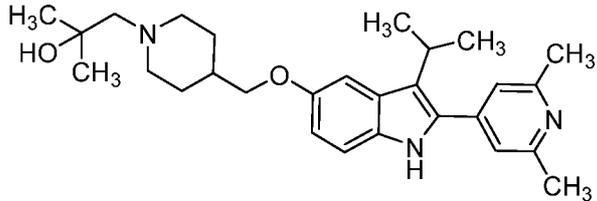
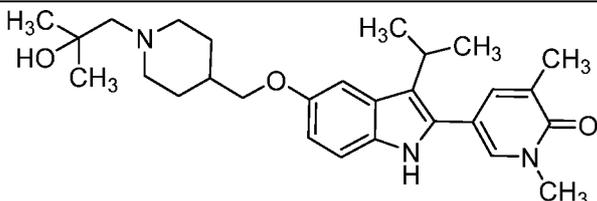
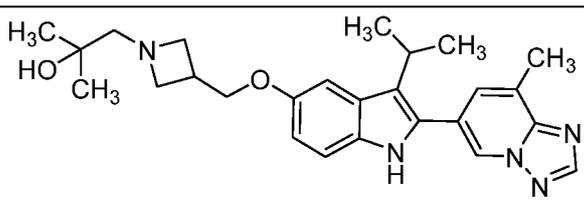


В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол, 2 HCl (30 мг, 0,069 ммоль), добавляли метанол (687 мкл), карбонат калия (38,0 мг, 0,275 ммоль), и 2,2-диметилоксиран (14,87 мг, 0,206 ммоль). Сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 часа, ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Раствор пропускали через слой целита, который промывали MeOH. Профильтрованный раствор концентрировали в потоке N₂. Полученное масло растворяли в DMF (2 мл). Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ола (27,6 мг, 0,063 ммоль, 92%

выход). МС (M^{+1}) m/z : 436,0. ЖХ время удерживания 1,57 мин [QC-ACN-AA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,01 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,80 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 4,24 (br. s., 1H), 3,55 (br. s., 1H), 3,35-3,25 (m, 1H), 2,83 (br. s., 2H), 2,54 (s, 2H), 2,48 (s, 6H), 2,36 (t, $J=9,5$ Hz, 2H), 2,21 (s, 2H), 1,64 (d, $J=9,2$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J=6,9$ Hz, 6H), 1,08 (s, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 21.

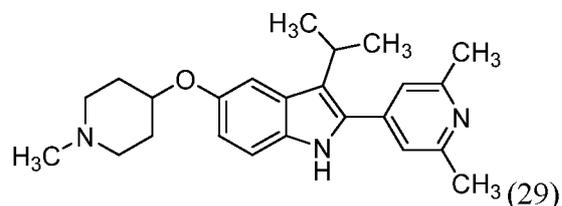
ТАБЛИЦА 3

№ пр.	Структура	ЖХМС MH^+	Вр.удерж.	ВЭЖХ Методика
22		462	1,5	QC-ACN-AA-XB
23		450,3	1	QC-ACN-TFA-XB
24		450	1,6	QC-ACN-AA-XB
25		466	1,3	QC-ACN-AA-XB
26		448,3	1,4	QC-ACN-AA-XB

27		476,1	1,5	QC- ACN- AA-XB
28		461,9	0,58	A

Пример 29

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((пиперидин-4-илокси)-1H-индол, 2 HCl (30 мг, 0,069 ммоль), добавляли DMF (687 мкл), DIEA (24,01 мкл, 0,137 ммоль), и формальдегид (25,6 мкл, 0,344 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 минут. Уксусную кислоту (3,94 мкл, 0,069 ммоль) и триацетоксиборгидрид натрия (29,1 мг, 0,137 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут, когда ЖХМС показывала, что реакция завершена. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 5 мл). Органический слой объединяли и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индола (13,5 мг, 0,035 ммоль, 51,5% выход). МС (M^{+1}) m/z : 378,4. ЖХ время удерживания 1,32 мин [QC-ACN-AA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,26 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,18 (s, 1H), 7,12 (s, 2H), 6,80 (d, $J=8,2$ Hz, 1H), 4,27 (br. s., 1H), 3,35-3,24 (m, 1H), 2,63 (br. s., 2H), 2,48 (s, 5H), 2,18 (s, 4H), 1,89 (s, 4H), 1,66 (d, $J=8,9$ Hz, 2H), 1,39 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 29.

ТАБЛИЦА 4

№	Структура	ЖХМС	Вр.удерж.	ВЭЖХ
---	-----------	------	-----------	------

38		404,4	1,34	QC-ACN-AA-XB
39		464,4	1,26	QC-ACN-AA-XB
40		464,2	1,15	QC-ACN-TFA-XB
41		417,9	1,21	QC-ACN-AA-XB
42		446,3	1,36	QC-ACN-AA-XB
43		460,1	1,63	QC-ACN-AA-XB
44		488,1	1,31	QC-ACN-AA-XB
45		456,1	1,34	QC-ACN-AA-XB

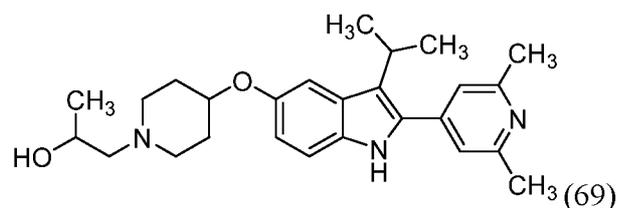
46		427,8	1,23	QC-ACN-AA-XB
47		432,3	1,28	QC-ACN-AA-XB
48		436,1	1,3	QC-ACN-AA-XB
49		450,4	1,3	QC-ACN-AA-XB
50		450,3	1,5	QC-ACN-AA-XB
51		464,2	1,6	QC-ACN-AA-XB
52		474,2	1,6	QC-ACN-AA-XB
53		418	1,2	QC-ACN-AA-XB

54		216,4	1,2	QC-ACN-AA-XB
55		231	1,2	QC-ACN-TFA-XB
56		460,3	1,1	QC-ACN-TFA-XB
57		445,9	1,1	QC-ACN-TFA-XB
58		418	1,4	QC-ACN-AA-XB
59		390,1	1,1	QC-ACN-TFA-XB
60		432,2	1,5	QC-ACN-AA-XB
61		404,3	1	QC-ACN-AA-XB

62		460,4	1,1	QC-ACN-TFA-XB
63		446,1	1,4	QC-ACN-AA-XB
64		432,4	1,3	QC-ACN-AA-XB
65		420,4	1,1	QC-ACN-AA-XB
66		448,3	1,3	QC-ACN-AA-XB
67		448	1,3	QC-ACN-AA-XB
68		474,2	1,2	QC-ACN-TFA-XB

Пример 69

1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропан-2-ол



В сосуд, содержащий 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол, 2 HCl (30 мг, 0,069 ммоль), добавляли N-метил-2-пирролидинон (687 мкл), DBU (51,8 мкл, 0,344 ммоль), и 2-бромпропан-1-ол (47,8 мг, 0,344 ммоль). Сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС свидетельствовало о том, что исходное вещество еще присутствует. Реакционную смесь переносили в сосуд емкостью 2 драм с предохранительной диафрагмой и нагревали до 80 °С в течение 1 часа. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Реакционную смесь разбавляли насыщенным соевым раствором (2 мл) и экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 2 мл). Объединенные органические фракции сушили в потоке N₂. Твердое вещество растворяли в 2 мл DMF и неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением

1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)пропан-2-ола (10,1 мг, 0,024 ммоль, 34,9% выход). МС (M⁺) *m/z*: 422,0. ЖХ время удерживания 1,28 мин [QC-ACN-AA-XB]. ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,07-10,97 (m, 1H), 7,29-7,23 (m, 1H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,15-7,12 (m, 2H), 6,84-6,78 (m, 1H), 4,32-4,24 (m, 1H), 3,82-3,71 (m, 1H), 3,37-3,27 (m, 1H), 3,38-3,26 (m, 1H), 2,82-2,72 (m, 2H), 2,57-2,53 (m, 5H), 2,34-2,25 (m, 3H), 2,24-2,19 (m, 1H), 1,97-1,88 (m, 7H), 1,72-1,60 (m, 2H), 1,45-1,36 (m, 6H), 1,10-0,99 (m, 3H).

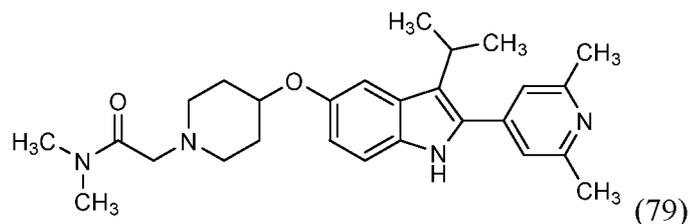
Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 69.

ТАБЛИЦА 5

№ пр.	Структура	ЖХМС МН ⁺	Вр.у держ.	ВЭЖХ Методика
70		407,8	1,25	QC-ACN-AA-XB

71		422,1	1,3	QC- ACN- AA-XB
72		422,2	1,3	QC- ACN- AA-XB
73		436,1	1,5	QC- ACN- AA-XB
74		452	1,3	QC- ACN- AA-XB
75		422,4	1,5	QC- ACN- AA-XB
76		436	1,3	QC- ACN- TFA-XB
77		446	1,3	QC- ACN- TFA-XB
78		490	1,8	QC- ACN- AA-XB

2-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-
N,N-диметилацетамид



В сосуд емкостью 1 драм, содержащий 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол, 2 HCl (15 мг, 0,034 ммоль), добавляли NMP (1 мл) и DBU (0,021 мл, 0,137 ммоль). 2-Хлор-N,N-диметилацетамид (12,53 мг, 0,103 ммоль) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси) пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамида (9,2 мг, 0,020 ммоль, 58,5% выход). МС (M^{+1}) m/z : 449,4. ЖХ время удерживания 1,50 мин [QC-ACN-AA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,81 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,27 (br. s., 1H), 3,36-3,25 (m, 1H), 3,15 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,80 (s, 3H), 2,73 (br. s., 2H), 2,49 (s, 6H), 2,32 (br. s., 2H), 1,90 (s, 3H), 1,65 (d, $J=8,8$ Hz, 2H), 1,40 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 79.

ТАБЛИЦА 6

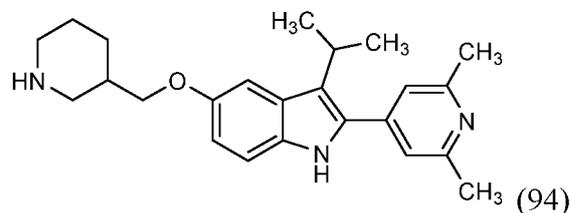
№ Пр.	Структура	ЖХМС MH^+	Вр.уд ерж.	ВЭЖХ Методика
80		463	1,1	QC-ACN-TFA-XB

81		479,2	1,3	QC- ACN- AA-XB
82		465	1,4	QC- ACN- AA-XB
83		475,4	1,6	QC- ACN- AA-XB
84		465,1	1,3	QC- ACN- TFA-XB
85		475,1	1,2	QC- ACN- TFA-XB
86		489,1	1,3	QC- ACN- TFA-XB
87		479,1	1,4	QC- ACN- AA-XB
88		492,9	1,4	QC- ACN- AA-XB

89		503,1	1,3	QC- ACN- AA-XB
90		489	1,3	QC- ACN- AA-XB
91		510,5	1,2	QC- ACN- TFA-XB
92		482,1	1,6	QC- ACN- AA-XB
93		491,1	1,3	QC- ACN- AA-XB

Пример 94

2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-индол, 2 TFA

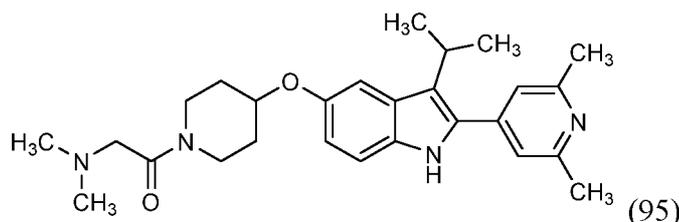


Соединение согласно примеру 94 получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 1 с использованием Шаблона Т-1С с трет-бутил-3-(гидроксиметил)пиперидин-1-карбоксилатом (CAS # 4606-65-9). Выделяли 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-индол, 2 TFA (10,1 мг, 0,017 ммоль, 18,71% выход). МС (M^{+1}) m/z : 378,1. ЖХ время удерживания 1,31 мин [QC-ACN-AA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,02 (s, 1H), 7,25 (d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,13 (s,

3H), 6,78 (d, J=8,5 Hz, 1H), 3,87-3,78 (m, 2H), 3,46 (br. s., 1H), 3,35-3,27 (m, 1H), 3,15 (d, J=10,8 Hz, 1H), 2,99-2,91 (m, 1H), 2,54 (s, 5H), 2,48 (s, 3H), 1,96 (br. s., 1H), 1,86-1,80 (m, 2H), 1,65 (d, J=11,9 Hz, 1H), 1,41 (d, J=7,0 Hz, 6H), 1,30-1,19 (m, 1H).

Пример 95

2-(диметиламино)-1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этанон



В сосуд емкостью 1 драм добавляли 2-(диметиламино)уксусную кислоту (21,27 мг, 0,206 ммоль), РуВОР (107 мг, 0,206 ммоль), и DMF (687 мкл). Содержимое сосуда перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол, 2 HCl (30 мг, 0,069 ммоль) и DIEA (24,01 мкл, 0,137 ммоль) добавляли. Сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Объем доводили до 2 мл с DMF и неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 2-(диметиламино)-1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этанона (24,8 мг, 0,054 ммоль, 79% выход). МС (M^{+1}) m/z : 449,0. ЖХ время удерживания 1,37 мин [QC-ACN-AA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,04 (s, 1H), 7,27 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,84 (d, J=8,6 Hz, 1H), 4,53 (br. s., 1H), 3,81 (br. s., 2H), 3,57 (d, J=12,5 Hz, 1H), 3,43-3,35 (m, 1H), 3,32-3,25 (m, 2H), 3,10 (d, J=6,8 Hz, 2H), 3,00 (br. s., 1H), 2,48 (s, 5H), 2,18 (s, 5H), 1,93 (br. s., 1H), 1,72 (br. s., 1H), 1,64 (br. s., 1H), 1,53 (d, J=8,9 Hz, 1H), 1,39 (d, J=6,9 Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общими методиками получения соединений согласно примерам 94 и 95.

ТАБЛИЦА 7

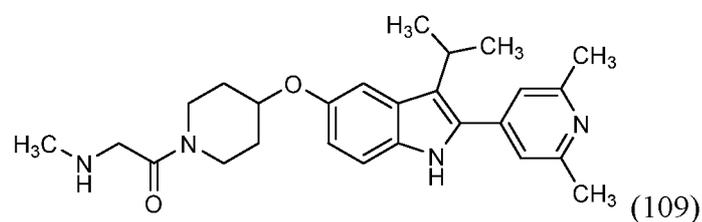
№ пр.	Структура	ЖХМ С MH^{+}	Вр. у держ	ВЭЖХ Методика
			.	ка

96		463,3	1,1	QC- ACN- TFA- XB
97		479	1,3	QC- ACN- AA-XB
98		465	1,3	QC- ACN- AA-XB
99		475	1,4	QC- ACN- AA-XB
100		465,4	1,2	QC- ACN- AA-XB
101		475,1	1,2	QC- ACN- TFA- XB
102		489,4	1,4	QC- ACN- AA-XB

103		493,4	1,3	QC- ACN- AA-XB
104		479,1	1,3	QC- ACN- AA-XB
105		489,2	1,3	QC- ACN- AA-XB
106		503,4	1,1	QC- ACN- TFA- XB
107		461,1	1,4	QC- ACN- AA-XB
108		475	1,3	QC- ACN- AA-XB

Пример 109

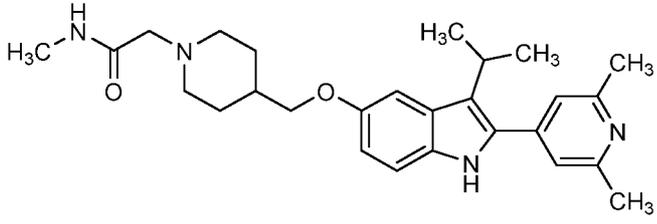
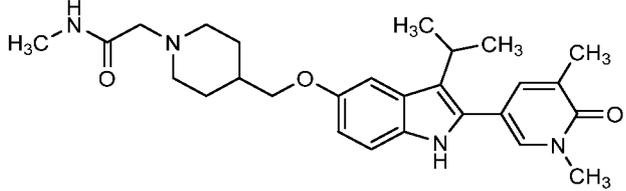
1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино)этанон



В сосуд емкостью 1 драм добавляли 2-((трет-бутоксикарбонил)(метил)амино)уксусную кислоту (26,0 мг, 0,137 ммоль), PyBOP (71,5 мг, 0,137 ммоль), и DMF (458 мкл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 минут. 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол, 2 HCl (20 мг, 0,046 ммоль) и DIEA (16,01 мкл, 0,092 ммоль) добавляли. Сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Навеску растворяли в 10 мл воды и экстрагировали добавлением EtOAc (3 x 10 мл). Объединенные органические фракции промывали насыщенным солевым раствором (1 x 10 мл) и сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Полученное масло растворяли в 1:1 (DCM:TFA) и перемешивали в течение 30 минут, когда Вос удаляли. Раствор концентрировали в вакууме с получением желтого масла. Неочищенное вещество очищали методом преп. ВЭЖХ. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением 1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино) этанола (17,8 мг, 0,041 ммоль, 89% выход). MS (M^+) m/z : 435,4. ЖХ время удерживания 1,25 мин [QC-ACN-AA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 11,05 (s, 1H), 7,27 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,23 (s, 1H), 7,13 (s, 2H), 6,84 (d, $J=8,6$ Hz, 1H), 4,54 (br. s., 1H), 3,82 (br. s., 1H), 3,63 (br. s., 1H), 3,38-3,25 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,48 (s, 6H), 2,31 (s, 4H), 1,88 (s, 4H), 1,40 (d, $J=6,9$ Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 109.

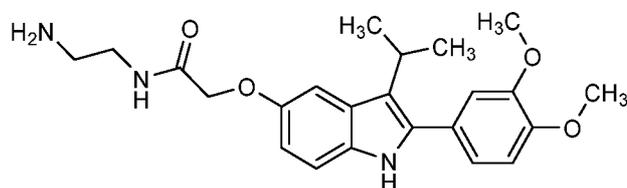
ТАБЛИЦА 8

№ пр.	Структура	ЖХМС MH^+	Вр.уд ерж.	ВЭЖХ Методика
110		449	0,9	QC-ACN-TFA-XB
111		465	1,5	QC-ACN-AA-XB

112		451	1,4	QC- ACN- AA-XB
113		492	1,7	QC- ACN- AA-XB
114		461	1,2	QC- ACN- TFA-XB
115		465	1,4	QC- ACN- AA-XB
116		479	1,2	QC- ACN- TFA-XB

Пример 117

(*S*)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-илметил)ацетамид



(117)

Смесь, содержащую *n*-вос-этилендиамин (8 мг, 0,05 ммоль), НСТУ (25 мг, 0,06 ммоль) и 2-((1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)уксусную кислоту (Шаблон Т-8) (15 мг, 0,03 ммоль), суспендировали в THF (0,5 мл) и обрабатывали ТЕА (0,022 мл, 0,160 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч и концентрировали досуха. Остаток обрабатывали ТФА (50%) в DCM (1 мл) в течение 30 мин для способствования удалению групп Вос. Реакционную смесь повторно концентрировали досуха и растворяли в ацетонитриле (2 мл), фильтровали через Acrodisc,

13 мМ, шприцевой фильтр с 0,45-микронной нейлоновой мембраной и очищали методом препаративной ЖХ/МС при следующих условиях: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5-мкм частицы; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 10-100% В в течение 10 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 20 мл/мин. Фракции, содержащие желаемый продукт, объединяли и сушили методом центробежного испарения с получением N-(2-аминоэтил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)ацетамида, ТФА (4,5 мг, 25%). МС (M^+) m/z : 412,1. ЖХ время удерживания 1,23 мин [QC-ACN-TFA-XB]. 1H ЯМР (500 МГц, DMSO- d_6) δ 10,67 (s, 1H), 8,14 (br s, 1H), 7,08 (br d, $J=8,7$ Hz, 1H), 7,04-6,97 (m, 1H), 6,92-6,80 (m, 3H), 6,63 (br d, $J=8,1$ Hz, 1H), 4,30 (s, 2H), 3,65 (s, 3H), 3,62 (s, 3H), 3,38 (br m, 1H), 3,19-3,07 (m, 2H), 2,63 (br s, 2H), 1,20 (br d, $J=6,8$ Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой получения соединения согласно примеру 117.

ТАБЛИЦА 9

№ Пр.	Структура	ЖХМ С MH^+	Вр.уд ерж.	ВЭЖХ Методи ка
118		520,2	1,57	QC- ACN- AA-XB
119		452,3	1,32	QC- ACN- AA-XB
120		452	1,27	QC- ACN- TFA- XB

121		492,2	1,3	QC- ACN- AA-XB
122		480,3	1,24	QC- ACN- AA-XB
123		520,4	1,46	QC- ACN- AA-XB
124		492,4	1,27	QC- ACN- AA-XB
125		478,3	1,65	QC- ACN- TFA- XB
126		466,1	1,31	QC- ACN- TFA- XB
127		466,1	1,32	QC- ACN- AA-XB

128		466,1	1,34	QC- ACN- AA-XB
129		438,2	1,23	QC- ACN- AA-XB
130		466,1	1,4	QC- ACN- AA-XB
131		466	1,27	QC- ACN- TFA- XB
132		450,1	1,18	QC- ACN- TFA- XB
133		496,1	1,22	QC- ACN- TFA- XB
134		438,1	1,21	QC- ACN- TFA- XB
135		438,1	1,22	QC- ACN- TFA- XB

136		452,2	1,19	QC- ACN- AA-XB
137		452	1,5	QC- ACN- TFA- XB
138		536	1,54	QC- ACN- TFA- XB
139		494,4s	1,42	QC- ACN- TFA- XB
140		433,3	0,86	QC- ACN- TFA- XB
141		433,1	0,75	QC- ACN- TFA- XB
142		433,1	1,09	QC- ACN- AA-XB

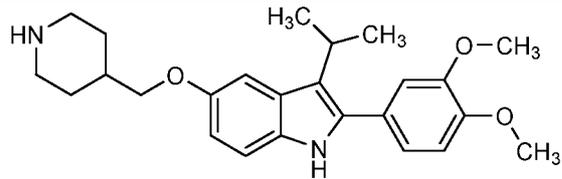
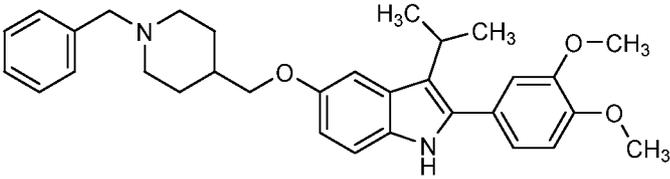
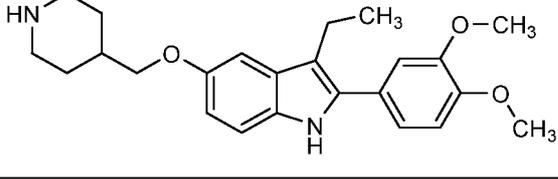
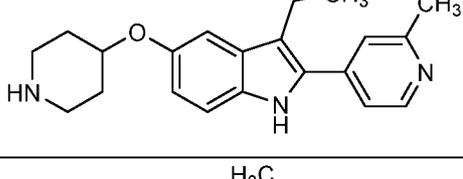
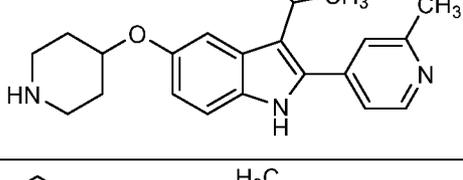
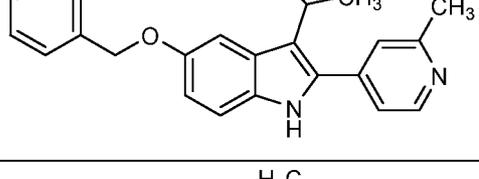
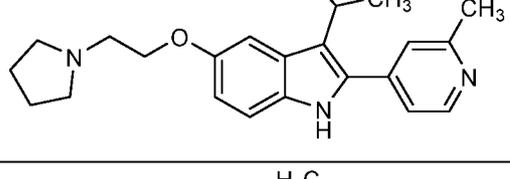
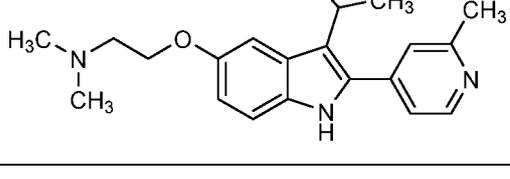
143		475,1	1,25	QC- ACN- AA-XB
144		447,3	1,01	QC- ACN- AA-XB
145		419	0,96	QC- ACN- AA-XB
146		435,1	0,83	QC- ACN- TFA- XB
147		421,1	1,02	QC- ACN- AA-XB
148		421,3	1,38	QC- ACN- AA-XB
149		433,3	1,39	QC- ACN- AA-XB
150		441,3	1,64	QC- ACN- AA-XB
151		396	1,37	QC- ACN- AA-XB

152		428,3	1,05	QC- ACN- TFA- XB
153		455,1	1,67	QC- ACN- AA-XB
154		473	1,72	QC- ACN- TFA- XB
155		410,1	1,42	QC- ACN- AA-XB

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общими методиками, описанными выше.

ТАБЛИЦА 10

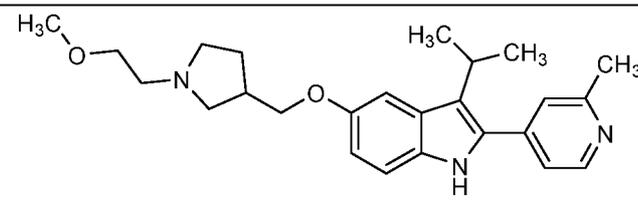
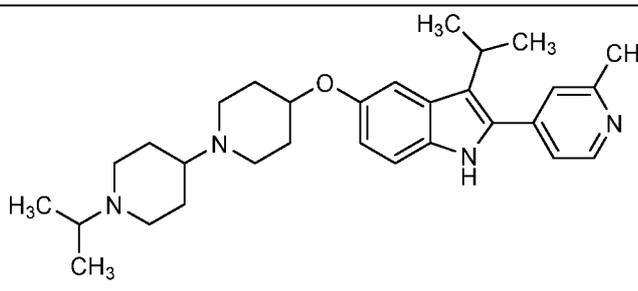
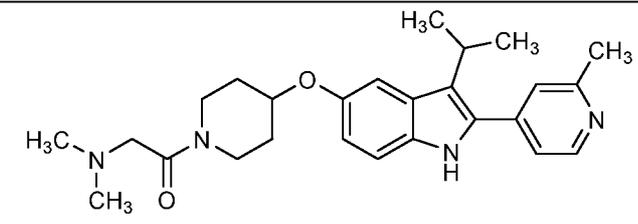
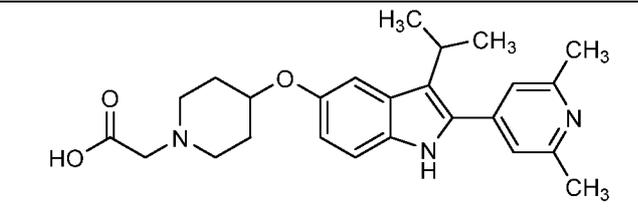
№ Пр.	Структура	ЖХМС МН ⁺	Вр.уд ерж.	ВЭЖХ Методи ка
156		364,2	1,16	QC- ACN- AA-XB
157		336,2	1,05	QC- ACN- AA-XB
158		423,3	1,47	QC- ACN- TFA-XB

159		409,3	1,78	QC- ACN- TFA-XB
160		499,4	1,71	QC- ACN- AA-XB
161		350,2	0,78	QC- ACN- AA-XB
162		395,3	1,69	QC- ACN- TFA-XB
163		336,0	0,94	QC- ACN- AA-XB
164		350,1	0,7	QC- ACN- TFA-XB
165		357,1	2,14	QC- ACN- AA-XB
166		364,3	0,82	QC- ACN- TFA-XB
167		338,0	1,11	QC- ACN- AA-XB

168		442,1	1	QC- ACN- TFA-XB
169		358,2	1,78	QC- ACN- AA-XB
170		381,2	1,33	QC- ACN- AA-XB
171		395,3	1,43	QC- ACN- TFA-XB
172		324,2	1,45	QC- ACN- AA-XB
173		425,1	1,78	QC- ACN- AA-XB
174		358,2	1,77	QC- ACN- AA-XB
175		380,0	1,53	QC- ACN- AA-XB
176		347,2	0,63	QC- ACN- TFA-XB

177		350,0	1,11	QC- ACN- AA-XB
178		347,2	1,38	QC- ACN- AA-XB
179		364,0	1,15	QC- ACN- AA-XB
180		364,0	0,87	QC- ACN- TFA-XB
181		378,0	1,28	QC- ACN- AA-XB
182		322,2	1,22	QC- ACN- AA-XB
183		364,0	1,09	QC- ACN- AA-XB
184		448,3	1,4	QC- ACN- AA-XB
185		448,1	1,09	QC- ACN- TFA-XB

186		392,3	1,27	QC- ACN- TFA-XB
187		446,0	2,09	QC- ACN- AA-XB
188		378,0	1,24	QC- ACN- AA-XB
189		350,0	1,1	QC- ACN- AA-XB
190		364,2	1,19	QC- ACN- AA-XB
191		406,0	1,14	QC- ACN- TFA-XB
192		350,3	1,4	QC- ACN- AA-XB
193		350,0	1,15	QC- ACN- AA-XB

194		408,4	1,26	QC- ACN- TFA-XB
195		475,4	0,8	QC- ACN- TFA-XB
196		435,1	1,25	QC- ACN- AA-XB
197		422,2	1,17	QC- ACN- AA-XB

Биологические анализы

Фармакологические свойства соединений по настоящему изобретению можно подтвердить с помощью ряда биологических анализов. На соединениях по настоящему изобретению были проведены представленные далее иллюстративные биологические анализы.

Анализы с использованием репортера ингибирования TLR7/8/9

Для скрининга ингибиторов человеческих рецепторов TLR7, TLR8 или TLR9 с применением индуцируемого репортерного гена SEAP (секретируемой эмбриональной щелочной фосфатазы) под управлением минимального промотора гена IFN- β , слитого с пятью сайтами связывания NF- κ B и AP-1, использовали клетки HEK-Blue™ (Invivogen), сверхэкспрессирующие данные рецепторы. Если вкратце: клетки высевали в 384-луночные планшеты Greiner (15000 клеток на лунку в случае TLR7, 20000 в случае TLR8 и 25000 в случае TLR9), а затем обрабатывали тестируемыми соединениями в DMSO с получением конечного диапазона концентраций зависимости ответа от дозы, т. е. диапазона от 0,05 нМ до 50 мкМ. После 30-минутной предварительной обработки соединением при комнатной

температуре клетки затем подвергали стимуляцией лигандом TLR7 (гардиквимодом в конечной концентрации 7,5 мкМ), лигандом TLR8 (R848 в конечной концентрации 15,9 мкМ) или лигандом TLR9 (ODN2006 в конечной концентрации 5 нМ) для активации NF-κB и AP-1, которые индуцируют выработку SEAP. После 22-часовой инкубации при 37°C, 5% CO₂, уровни SEAP определяли путем добавления реагента для детекции HEK-Blue™ (Invivogen), среды для культивирования клеток, которая позволяет детектировать SEAP, в соответствии с указаниями производителя. Процент ингибирования определяли как % снижения сигнала HEK-Blue, присутствующих в лунках, обработанных агонистом плюс DMSO, по сравнению с лунками, обработанными известным ингибитором.

Таблица 10. ДАННЫЕ АНАЛИЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕПОРТЕРА ДЛЯ TLR7/8/9

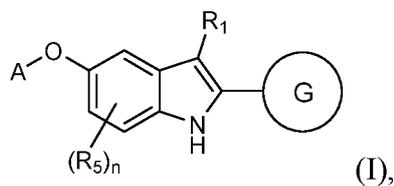
№ примера	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)	№ примера	TLR7 IC ₅₀ (нМ)	TLR8 IC ₅₀ (нМ)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)
1	2,9	2,1	241	104	7,8	16,2	5113
2	1,0	1,6	2139	105	2,9	50,2	1558
3	26,4	11,0	18679	106	4,6	57,8	2113
4	>3125	15,4	>50000	107	0,6	9,4	3156
5	8,1	3,3	37325	108	14,6	124,3	852
6	1,8	4,4	406	109	1,9	10,0	300
7	2,1	2,6	797	110	9,6	7,3	492
8	6,6	13,9	3520	111	14,2	6,8	46769
9	0,8	10,6	2267	112	10,2	8,9	>50000
10	0,6	1,6	653	113	1,4	7,6	6695
11	2,8	2,1	1925	114	1,0	5,1	31572
12	0,3	3,0	1099	115	39,7	8,6	ND
21	3,6	1,1	518	116	16,1	5,3	16991
22	6,3	9,2	4405	117	119,6	36,1	1567
23	9,6	4,4	557	118	380,3	9,0	309
24	4,3	3,0	300	119	108,8	176,5	2704
25	114,9	14,0	11541	120	95,5	46,9	2660
26	1,1	3,5	3158	121	26,8	57,7	3546
27	0,5	1,7	1747	122	327,5	112,8	1011
28	6,1	21,7	1249	123	163,6	226,7	2305
29	1,3	0,7	379	124	226,7	51,2	4034
30	2,3	2,6	304	125	19,0	44,4	6333
31	2,9	1,0	530	126	111,1	12,8	1903
32	0,9	1,0	1620	127	35,2	15,3	858
33	2,8	2,6	502	128	62,1	54,2	576
34	2,4	1,6	5553	129	57,9	45,1	2613

35	4,9	2,7	317		130	398,4	18,7	2062
36	5,6	2,4	10618		131	292,9	18,3	908
37	12,8	56,3	46803		132	58,6	15,8	2014
38	3,6	27,0	3642		133	557,5	19,7	861
39	2,5	0,5	8186		134	98,0	11,6	359
40	15,9	10,8	5255		135	185,0	24,1	1825
41	1,2	5,7	3436		136	126,5	37,0	777
42	0,2	0,4	350		137	142,3	9,1	2135
43	0,6	1,1	>50000		138	280,9	24,7	1921
44	0,6	1,4	1030		139	622,7	83,2	2444
45	9,6	2,2	2203		140	629,3	215,8	886
46	5,6	3,4	3753		141	426,8	186,4	625
47	0,8	1,0	2482		142	349,4	78,4	383
48	6,9	1,0	5042		143	330,0	220,3	354
49	9,2	1,8	4124		144	917,4	176,2	296
50	122,7	21,3	>50000		145	315,5	137,3	260
51	19,3	2,6	>50000		146	771,3	98,4	937
52	6,1	5,8	7815		147	1199,7	474,1	1537
53	1,9	3,3	494		148	142,1	51,4	172
54	1,5	3,1	1247		149	118,8	23,8	410
55	2,6	4,3	1622		150	301,7	946,6	>50000
56	26,3	19,4	19311		151	404,3	561,4	>50000
57	33,6	14,5	18583		152	1000,5	773,9	>50000
58	1,4	5,1	2442		153	461,1	2529,3	>50000
59	0,5	6,8	2992		154	899,3	1892,5	>50000
60	1,2	4,7	2619		155	778,1	730,6	>50000
61	493,1	439,4	6356		156	12,9	3,2	721
62	1,0	6,0	1294		157	8,7	7,0	1910
63	2,1	2,5	2195		158	49,0	27,6	2993
64	0,7	10,6	2569		159	36,1	25,6	2323
65	0,3	0,5	1746		160	275,2	128,2	7565
66	0,8	0,7	1153		161	22,0	4,2	218
67	0,2	0,2	1058		162	104,6	22,8	2534
68	5,9	1,7	2286		163	146,2	9,0	1811
69	5,6	2,4	733		164	11,2	1,1	1077
70	9,6	1,5	1044		165	5918,5	1290,3	>50000
71	3,8	2,5	359		166	65,1	3,1	987
72	3,8	1,3	528		167	69,0	3,1	1923
73	13,4	5,2	633		168	4929,9	134,2	>50000
74	20,7	3,9	29195		169	199,7	181,3	28448
75	10,5	1,5	663		170	83,9	31,3	1077
76	2,8	0,8	5575		171	166,1	15,3	939
77	2,9	1,4	2833		172	118,5	12,7	3120
78	10,9	1,1	6313		173	681,8	63,3	5052

79	8,0	3,2	447		174	3590,6	3017,2	>50000
80	7,7	8,5	398		175	438,9	17,5	9942
81	26,1	9,7	24937		176	1318,1	744,5	13587
82	17,3	27,6	40554		177	27,8	33,4	1292
83	1,8	28,2	5668		178	142,6	56,5	>50000
84	6,5	2,9	16943		179	39,7	2,5	1437
85	2,1	2,9	1349		180	37,7	3,5	1835
86	0,4	2,8	4382		181	24,2	5,9	915
87	33,2	5,8	19640		182	400,3	19,2	566
88	50,9	22,4	15283		183	131,3	12,0	512
89	7,6	16,5	6870		184	51,9	54,6	5297
90	8,3	13,3	12930		185	50,2	22,6	2988
91	0,7	1,0	9578		186	70,7	3,1	2667
92	1,2	3,8	6042		187	257,2	3,9	ND
93	ND	2,6	1805		188	44,7	2,1	1537
94	3,0	4,7	243		189	166,0	6,5	1081
95	0,5	10,4	419		190	953,7	117,8	1221
96	2,6	9,8	346		191	84,2	5,8	2811
97	3,5	5,6	16781		192	1029,7	50,8	774
98	7,6	16,5	11133		193	15,1	6,4	884
99	3,1	25,2	4874		194	112,7	13,7	1460
100	4,1	10,4	9837		195	6,0	0,6	58
101	2,3	35,9	9749		196	9,9	11,8	1425
102	0,3	5,0	2574		197	678,9	462,2	25166
103	12,3	14,9	5403		-	-	-	-

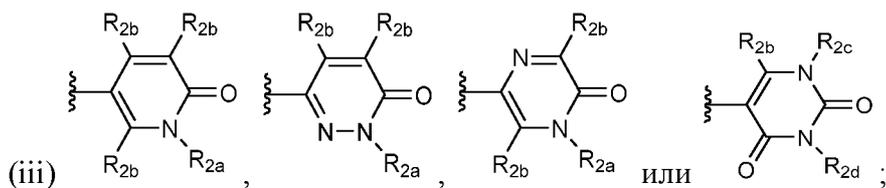
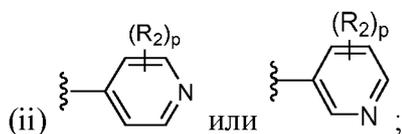
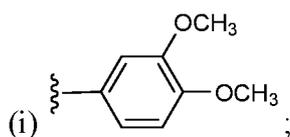
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

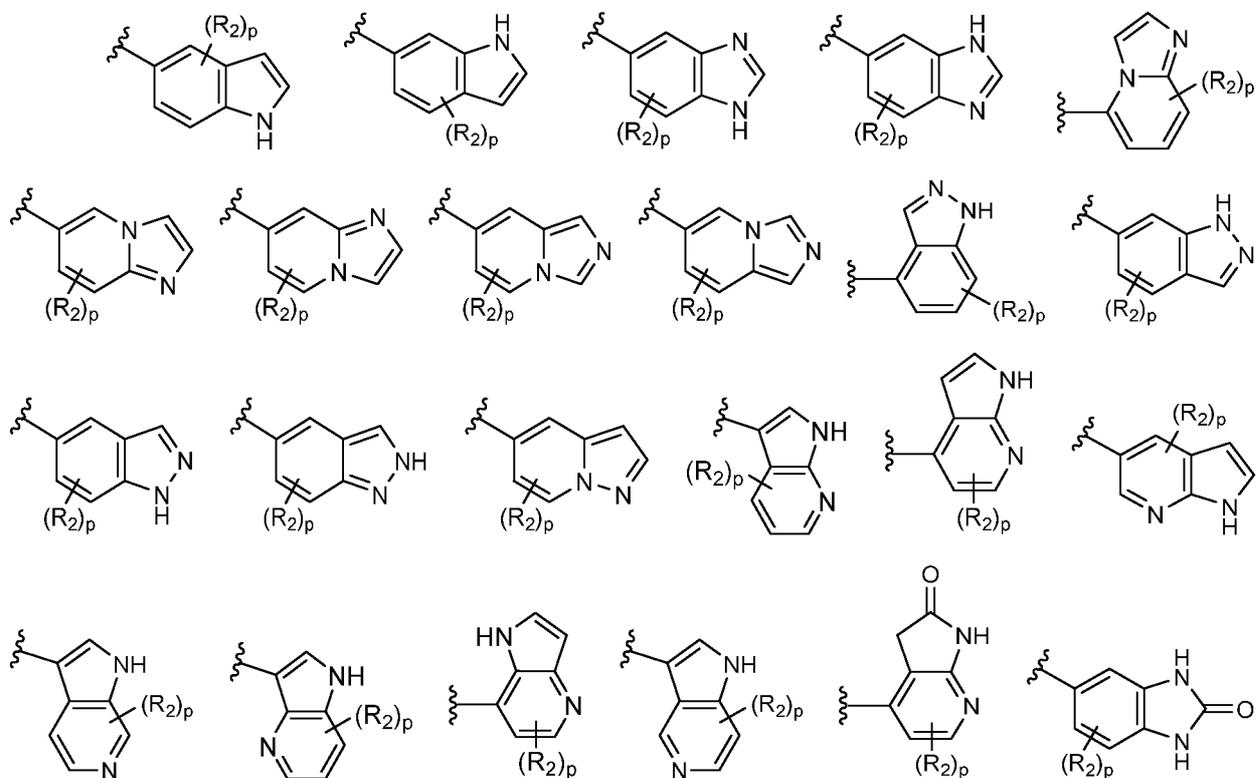


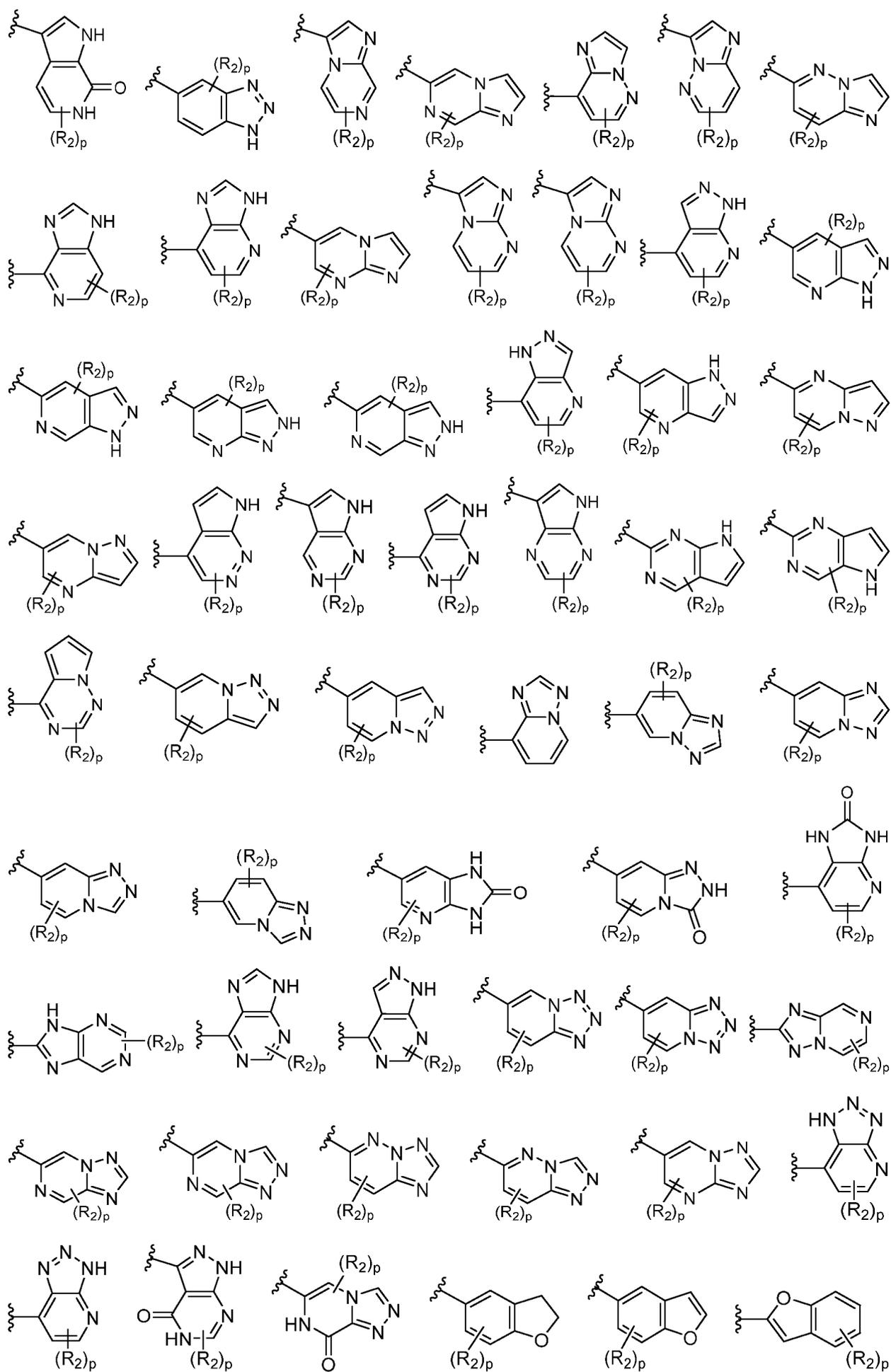
его N-оксид или соль, где:

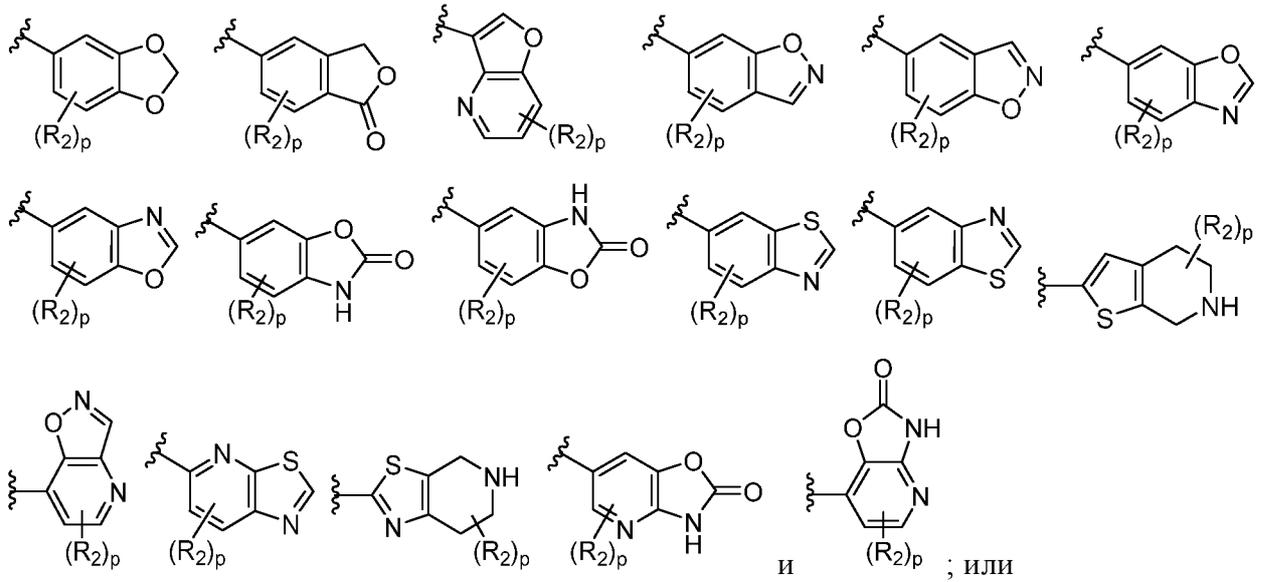
G представляет собой:



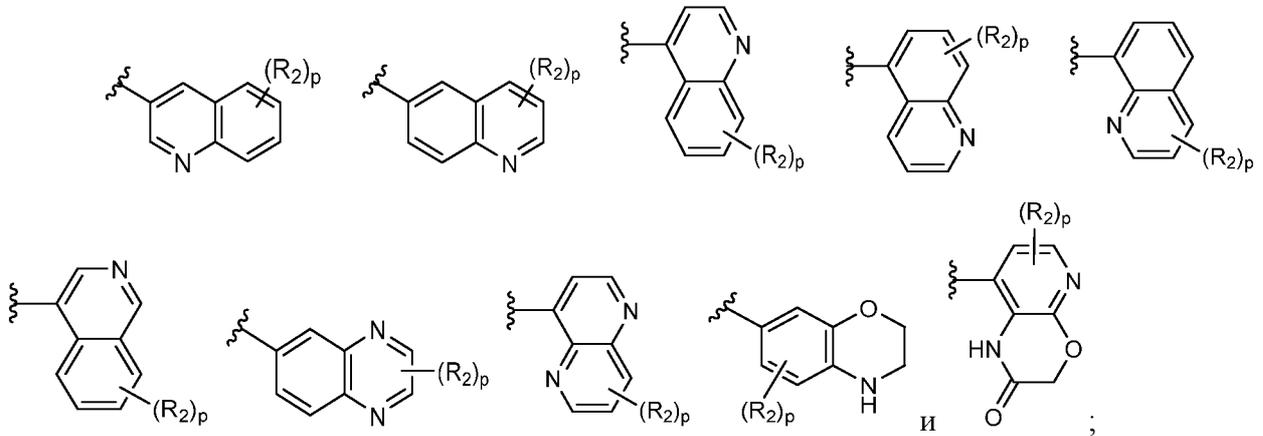
(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:







(v) 10-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



A представляет собой $-L-R_6$;

L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}CR_x(OH)-$, $-(CR_xR_x)_{1-2}O-$, $-CR_xR_xC(O)-$, $-CR_xR_xC(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-4}-$, $-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)_{0-4}-$ или $-CR_xR_xNR_xC(O)(CR_xR_x)_{0-4}-$;

R_1 представляет собой H, Cl, $-CN$, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксилалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, $-CR_v=CH_2$, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил) или тетрагидропиранил;

каждый R_2 независимо представляет собой галоген, $-CN$, $-OH$, $-NO_2$, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксилалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-O(CH_2)_{1-2}OH$, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-3} фторалкокси, $-(CH_2)_{1-4}O(C_{1-3}$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-3}$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-C(O)O(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-5}$ гидроксилалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ алкоксилалкил), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1-3}$ фторалкил), $-NR_y(C_{1-4}$ гидроксилалкил), $-NR_xCH_2$ (фенил), $-NR_xS(O)_2(C_{3-6}$

циклоалкил), $-\text{NR}_x\text{C}(\text{O})(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-2}(\text{фенил})$, морфолинил, диоксотiomорфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил, триазолил или $-\text{C}(\text{O})(\text{тиазолил})$;

R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(\text{CH}_2)_{0-4}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, C_{3-6} циклоалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CH}_2(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{CH}_2(\text{фенил})$, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, галоген, $-\text{CN}$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} фторалкокси, $-(\text{CH}_2)_{0-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-3}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{CR}_x=\text{CR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CR}_x=\text{CH}(\text{C}_{3-6} \text{ циклоалкил})$;

R_{2c} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ;

R_{2d} представляет собой R_{2a} или R_{2b} ; при условии, если один из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2a} , а другой из R_{2c} и R_{2d} представляет собой R_{2b} ;

каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, $-\text{CN}$, C_{1-3} алкил, C_{1-2} фторалкил или $-\text{OCH}_3$;

R_6 представляет собой:

(i) $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-3}\text{OH}$, $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$ или $-\text{CR}_x\text{R}_x\text{C}(\text{O})\text{NR}_x(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{CHF}\text{CR}_x\text{R}_x\text{OH}$; или

(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C_{3-6} циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, имидазолил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиридинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 3 R_{6a} ;

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, Cl, $-\text{OH}$, $-\text{CN}$, C_{1-6} алкил, C_{1-4} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{O}(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CH}_2)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{S}(\text{O})_2(\text{C}_{1-3} \text{ алкил})$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{OR}_y$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{C}(\text{O})\text{NR}_x\text{R}_x$, $-\text{C}(\text{O})(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}\text{NR}_x\text{R}_x$, $-(\text{CR}_x\text{R}_x)_{1-2}(\text{фенил})$, оксетанил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, азетидинил, пирролидинил, пиперидинил, изопропилпиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или $-\text{O}(\text{пиперидинил})$;

R_v представляет собой H, C_{1-2} алкил или C_{1-2} фторалкил;

каждый R_x независимо представляет собой H или $-\text{CH}_3$;

каждый R_y независимо представляет собой H или C_{1-6} алкил;

n представляет собой ноль, 1 или 2; и

r представляет собой ноль, 1, 2, 3 или 4.

2. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где:

L представляет собой связь, $-(CR_xR_x)_{1-2}-$, $-CH_2C(O)-$, $-CH_2C(O)NR_x(CR_xR_x)_{0-2}-$, $-CH_2NR_xC(O)-$ или $-CH_2NR_xC(O)CH_2-$;

R₁ представляет собой H, Cl, $-CN$, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ гидроксипалкил или $-C(O)O(C_{1-2}$ алкил);

каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, $-OH$, C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₂ цианоалкил, C₁₋₃ гидроксипалкил, C₁₋₃ аминоалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-4}$ алкил), $-NR_yR_y$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ гидроксипалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-4}$ алкоксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0-2}S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), $-(CH_2)_{0-1}(C_{3-6}$ циклоалкил), морфолинил, $-(CH_2)_{0-1}$ (фенил) или диметилпиразолил;

R_{2a} представляет собой C₁₋₄ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₄ гидроксипалкил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C₃₋₆ циклоалкил, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (фенил), тетрагидрофуранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, $-CN$, $-NR_xR_x$, C₁₋₆ алкил, C₁₋₂ фторалкил, C₁₋₃ гидроксипалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-3}$ (циклопропил), $-C(O)O(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)NR_x(C_{1-3}$ алкил), $-CR_x=CH_2$ или $-CH=CH(C_{3-6}$ циклоалкил);

каждый R₅ независимо представляет собой F, Cl, $-CN$, C₁₋₂ алкил или $-OCH_3$;

R₆ представляет собой:

(i) $-NR_xR_x$, $-CH_2C(O)NHCH_2CR_xR_xOH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2CR_xR_xOH$, $-CH_2C(O)NHCH_2CH_2NR_xR_x$ или $-CH_2C(O)NHCH_2CHFCH_2CR_xR_xOH$; или

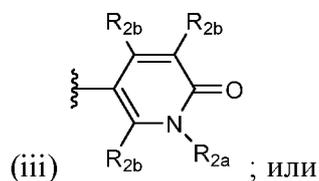
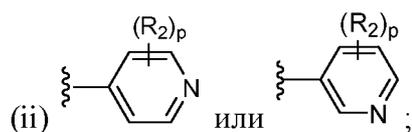
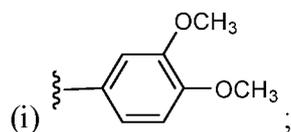
(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, C₃₋₆ циклоалкил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, имидазолил, морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, октагидроциклопента[с]пирролил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиридинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 3 R_{6a};

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, $-OH$, C₁₋₄ алкил, C₁₋₄ фторалкил, C₁₋₄ гидроксипалкил, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}S(O)_2(C_{1-2}$ алкил), $-(CR_xR_x)_{1-2}C(O)OR_x$, $-(CH_2)_{1-2}C(O)NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-CR_xR_x$ (фенил), оксетанил,

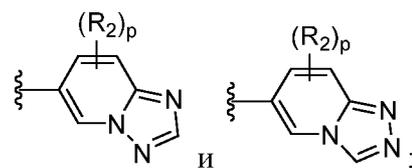
морфолинил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изопропилпиперидинил, изобутилпиперидинил, пиперазинил или –O(пиперидинил); и р представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

3. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где:

G представляет собой:



(iv) 9-членное гетероциклическое кольцо, выбранное из:



L представляет собой связь, –CH₂–, –CH₂CH₂–, –CH₂C(O)–, –CH₂C(O)NH–, –CH₂C(O)N(CH₃)–, –CH₂C(O)NHCH₂– или –CH₂C(O)NHCH₂CH₂–;

R₁ представляет собой –CH₂CH₃ или –CH(CH₃)₂;

каждый R₂ независимо представляет собой –CH₃ или –OCH₃;

R_{2a} представляет собой –CH₃;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или –CH₃;

R₆ представляет собой:

(i) –NH(CH₃), –N(CH₃)₂, –CH₂C(O)NHCH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂C(O)NHCH₂CH₂C(CH₃)₂OH, –CH₂C(O)NHCH₂CH₂NH₂ или –CH₂C(O)NHCH₂CHF(CH₃)₂OH; или

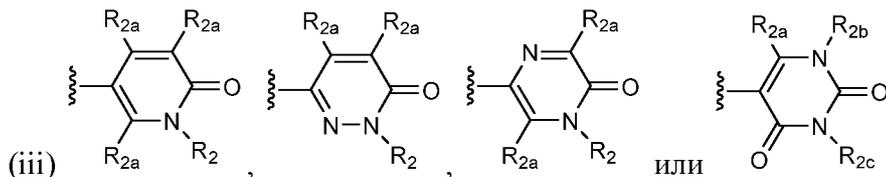
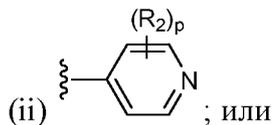
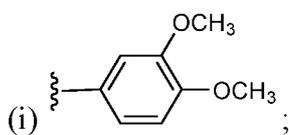
(ii) азабицикло[3.2.1]октанил, азаспиро[5.5]ундеканил, азетидинил, циклогексил, диазабицикло[2.2.1]гептанил, диазаспиро[3.5]нонанил, имидазолил, морфолинил, октагидроциклопента[с]пирролил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиридинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 2 R_{6a};

каждый R_{6a} независимо представляет собой F, $-\text{OH}$, $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3$, $-\text{NH}_2$, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}(\text{O})_2\text{CH}_3$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{OH}$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{C}(\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2$ (фенил), морфолинил, оксетанил, тетрагидропиранил, пиперидинил, изопропилпиперидинил, изобутилпиперидинил или $-\text{O}$ (пиперидинил);

n представляет собой ноль; и

p представляет собой ноль.

4. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где G представляет собой:



5. Соединение по п. 1 или его соль, где G представляет собой указанное 9-членное гетероциклическое кольцо.

6. Соединение по п. 1 или его соль, где G представляет собой указанное 10-членное гетероциклическое кольцо.

7. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где R_6 представляет собой азетидинил, циклогексил, имидазолил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинил, пиридинил или хинуклидинил, каждый замещен от нуля до 2 R_{6a} .

8. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, причем указанное соединение выбрано из следующего: 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол (1); 6-(3-изопропил-5-(2-(пирролидин-1-ил)этоксид)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло [1,5-a] пиридин (2); 6-(5-(2-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)этоксид)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-a]пиридин (3); 6-(5-(2-(3-

фторпиперидин-1-ил)этокси)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (4); 4-(2-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)этил)морфолин (5); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-индол (6); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (7); (S)-5-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-илокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (8); (S)-6-(3-изопропил-5-(пиперидин-3-илокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (9); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (10); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (11); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин (12); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-индол-2-ил)-1,4-диметилпиридин-2(1Н)-он (13); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-он (14); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1Н)-он (15); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (16); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (17); 6-(5-(азетидин-3-илметокси)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (18); 6-(5-(азетидин-3-илметокси)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а] пиридин (19); 6-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1Н-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло [1,5-а]пиридин (20); 1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси) пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (21); 1-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (22); 1-(3-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (23); 1-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси) метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (24); 5-(5-((1-(2-гидрокси-2-метилпропил) пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1Н)-он (25); 1-(3-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил) азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (26); 1-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (27); 1-(3-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил) азетидин-1-ил)-2-метилпропан-2-ол (28); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1Н-индол (29); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-1Н-индол (30); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-

изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол (31); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (32); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол (33); 5-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (34); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол (35); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (36); (S)-5-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (37); (S)-6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (38); 5-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (39); (S)-5-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-3-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (40); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (41); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (42); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (43); 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (44); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (45); 3-хлор-5-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,4-диметилпиридин-2(1H)-он (46); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (47); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (48); 5-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (49); 5-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (50); 5-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (51); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (52); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (53); 6-(3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (54); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (55); 6-(3-изопропил-5-((1-(оксетан-3-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (56); 6-(3-изопропил-5-((1-

изопропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-
 а]пиридин (57); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилазетидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-
 метил-[1,2,4] триазоло[1,5-а]пиридин (58); 6-(3-изопропил-5-((1-метилазетидин-3-
 ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (59); 6-(3-изопропил-
 5-((1-(оксетан-3-ил)азетидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-
 а]пиридин (60); 6-(3-изопропил-5-((1-метилазетидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-7,8-
 диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (61); 6-(3-изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-
 ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (62); 6-(3-
 изопропил-5-((1-пропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-7,8-диметил-
 [1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин (63); 4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4] триазоло[1,5-
 а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N,N-диметилциклогексан-1-амин (64); 6-(3-
 изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-
 [1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин (65); 6-(3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-
 1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (66); 6-(3-изопропил-5-((1-
 пропилпиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин
 (67); 6-(3-изопропил-5-((1-(тетрагидро-2H-пиран-4-ил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-
 ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (68); 1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-
 изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил) пропан-2-ол (69); 2-(4-((2-(2,6-
 диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил) этан-1-ол (70);
 2-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)метил) пиперидин-
 1-ил)этан-1-ол (71); 3-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-
 ил)окси)пиперидин-1-ил)пропан-1-ол (72); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-
 ((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол (73); 5-(3-изопропил-5-((1-(2-
 метоксиэтил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он
 (74); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-((1-(2-метоксиэтил)пиперидин-4-
 ил)окси)-1H-индол (75); 5-(5-((1-изобутилпиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-
 ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (76); 6-(5-((1-изобутилпиперидин-4-ил)окси)-3-
 изопропил-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (77); 5-(3-изопропил-5-
 ((1-(4,4,4-трифторбутил) пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-
 2(1H)-он (78); 2-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-
 ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (79); 2-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-
 ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (80);
 2-(4-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-
 ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (81); (S)-2-(3-((2-(1,5-диметил-6-
 оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-

диметилацетамид (82); (S)-2-(3-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (83); 2-(3-((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (84); 2-(4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (85); 2-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (86); 2-(4-((3-изопропил-2-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (87); 2-(4-(((3-изопропил-2-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (88); 2-(4-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (89); 2-(4-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (90); 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)пиперидин-4-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (91); 6-(3-изопропил-5-((1-(2-(метилсульфонил)этил)азетидин-3-ил)метокси)-1H-индол-2-ил)-8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин (92); 2-(4-((3-изопропил-2-(8-метокси-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N,N-диметилацетамид (93); 2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-индол, 2 TFA (94); 2-(диметиламино)-1-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этанон (95); 2-(диметиламино)-1-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (96); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (97); (S)-5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-3-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (98); (S)-2-(диметиламино)-1-(3-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-он (99); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-2(1H)-он (100); 2-(диметиламино)-1-(4-((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-он (101); 2-(диметиламино)-1-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1H-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)этан-1-он (102); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)метокси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (103); 5-(5-((1-(диметилглицил)пиперидин-4-ил)окси)-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1,3,4-триметилпиридин-2(1H)-он (104); 1-(4-((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-

ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (105); 1-(4-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло[4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил) пиперидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (106); 2-(диметиламино)-1-(3-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)азетидин-1-ил) этан-1-он (107); 1-(3-(((2-(7,8-диметил-[1,2,4]триазоло [4,3-а]пиридин-6-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)азетидин-1-ил)-2-(диметиламино)этан-1-он (108); 1-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(метиламино) этанон (109); 2-(4-(((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил) пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (110); 2-(4-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (111); 2-(4-(((2-(1,5-диметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (112); 2-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а] пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)метил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (113); 2-(4-(((3-изопропил-2-(8-метил-[1,2,4]триазоло[1,5-а]пиридин-6-ил)-1Н-индол-5-ил)окси) пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (114); 2-(4-(((3-изопропил-2-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (115); 2-(4-(((3-изопропил-2-(1,4,5-триметил-6-оксо-1,6-дигидропиридин-3-ил)-1Н-индол-5-ил)окси) метил)пиперидин-1-ил)-N-метилацетамид (116); (S)-2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-илметил)ацетамид (117); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-((1'-изобутил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)окси)-1Н-индол (118); (S)-2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-илметил)ацетамид (119); (S)-1-(3-аминопиперидин-1-ил)-2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)этан-1-он (120); 2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-метил-N-((1s,4s)-хинуклидин-3-ил)ацетамид (121); 1-(3-(2-аминоэтил)пиперидин-1-ил)-2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)этан-1-он (122); 1-((6R,7S)-7-амино-2-азаспиро[5.5] ундекан-2-ил)-2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)этан-1-он (123); 2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-((5S)-8-метил-8-азабицикло[3.2.1] октан-2-ил)ацетамид (124); 2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-((1s,4s)-хинуклидин-3-ил)ацетамид (125); 2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-(пиперидин-2-илметил)ацетамид (126); 2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-N-метил-N-(пиперидин-3-ил) ацетамид (127); N-(3-аминоциклогексил)-2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси) ацетамид (128); 2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)окси)-1-(пиперазин-1-ил)этан-1-он (129); N-

((1R,2R)-2-аминоциклогексил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)ацетамид (130); N-(4-аминоциклогексил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси) ацетамид (131); 1-((1R,4R)-2,5-диазабицикло[2.2.1]гептан-2-ил)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-он (132); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-((4-гидрокси-1-метилпиперидин-4-ил)метил)ацетамид (133); (S)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамид (134); (R)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пирролидин-3-ил)ацетамид (135); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пиперидин-4-ил)ацетамид (136); (R)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(пиперидин-3-ил)ацетамид (137); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-1-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)этан-1-он (138); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(1-изопропилпиперидин-4-ил)ацетамид (139); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(2,6-дiazаспиро[3.5]нонан-6-ил)этан-1-он (140); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(2,7-дiazаспиро[3.5]нонан-2-ил)этан-1-он (141); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-(октагидроциклопента[с]пиррол-4-ил)ацетамид (142); 1-([2,4'-бипиперидин]-1-ил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-он (143); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(2,8-дiazаспиро[4.5]декан-2-ил)этан-1-он (144); 1-(гексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-он (145); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-(2-(пиперидин-3-ил)этил)ацетамид (146); 1-(4-(аминометил)пиперидин-1-ил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этан-1-он (147); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-метил-N-(пиперидин-4-ил)ацетамид (148); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-1-(5-метилгексагидропирроло[3,4-с]пиррол-2(1H)-ил)этан-1-он (149); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(2-гидрокси-2-метилпропил)ацетамид (150); N-(2-гидрокси-2-метилпропил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)ацетамид (151); (R)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)ацетамид (152); 2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид (153); (R)-2-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)-N-(2-фтор-3-гидрокси-3-метилбутил)ацетамид (154); N-(3-гидрокси-3-метилбутил)-2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)ацетамид (155); 5-(3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол-2-ил)-1,3-диметилпиридин-

2(1H)-он (156); (R)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пирролидин-3-илокси)-1H-индол (157); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(2-(пиперидин-4-ил)этокси)-1H-индол (158); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индол (159); 5-((1-бензилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол (160); 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индол (161); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(пиперидин-4-илметокси)-1H-индол (162); 3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол (163); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол (164); 5-(бензилокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (165); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол (166); 2-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N,N-диметилэтан-1-амин (167); 4-(4-(((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)метил)фенил)морфолин (168); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиридин-3-илметокси)-1H-индол (169); (S)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пирролидин-3-илокси)-1H-индол (170); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперидин-4-илокси)-1H-индол (171); 2-(((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)-N-метилэтан-1-амин (172); 4-(2-(((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)этил)морфолин (173); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиридин-4-илметокси)-1H-индол (174); 4-(2-(((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)этил)морфолин (175); 5-((1H-имидазол-4-ил)метокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (176); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-3-илокси)-1H-индол (177); 5-((1H-имидазол-4-ил)метокси)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (178); 3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (179); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пиперидин-3-илметокси)-1H-индол (180); 3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-3-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (181); (S)-3-этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(пирролидин-3-илокси)-1H-индол (182); 3-этил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (183); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((4-(пиперидин-4-илокси)циклогексил)окси)-1H-индол (184-185); 3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (186); 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((1-(3,3,3-трифторпропил)пиперидин-4-ил)окси)-1H-индол (187); 3-изопропил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (188); 3-этил-5-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (189); 3-этил-5-((1-изопропилпирролидин-3-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (190); 3-изопропил-5-((1-изопропилпиперидин-4-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (191); 3-

этил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)-1H-индол (192); (R)-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-5-((1-метилпирролидин-3-ил)окси)-1H-индол (193); 3-изопропил-5-((1-(2-метоксиэтил)пирролидин-3-ил)метокси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (194); 3-изопропил-5-((1'-изопропил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)окси)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (195); 2-(диметиламино)-1-(4-((3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)этан-1-он (196); и 2-(4-((2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)окси)пиперидин-1-ил)уксусная кислота (197).

9. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-8 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

10. Соединение по любому из пп. 1-9 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в терапии при лечении аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.

11. Соединение по п. 10 или его фармацевтически приемлемая соль, причем указанное аутоиммунное заболевание или хроническое воспалительное заболевание выбрано из системной красной волчанки (SLE), ревматоидного артрита, рассеянного склероза (MS) и синдрома Шегрена.