(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

- (43) Дата публикации заявки 2020.11.06
- (22) Дата подачи заявки 2018.12.19

(51) Int. Cl. C07D 401/12 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 491/20 (2006.01)
C07D 209/12 (2006.01)
A61P 37/00 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(54) АМИНОИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR

- (31) 62/608,032
- (32) 2017.12.20
- (33) US
- (86) PCT/US2018/066344
- (87) WO 2019/126242 2019.06.27
- **(71)** Заявитель:

БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ КОМПАНИ (US) **(72)** Изобретатель:

Дикман Аларик Дж., Додд Дхармпал С., Муссари Кристофер П., Тортолани Дэвид Р., Хаке Тасир Шамсул, Поузи Шошана Л. (US)

(74) Представитель:

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

(57) Раскрыты соединения формулы (I)

$$\underset{(R_5)_n}{\overset{R_7}{\bigvee}} \underset{H}{\overset{R_1}{\bigvee}} \underset{(I)}{\overset{R_1}{\bigvee}}$$

или их соли, где G, R_1 , R_5 , R_7 , R_8 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.

AMИНОИНДОЛЬНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПРИГОДНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ TLR

ОПИСАНИЕ

Ссылка на родственную заявку

Согласно настоящей заявке испрашивается приоритет в соответствии с предварительной заявкой на выдачу патента США № 62/608032, поданной 20 декабря 2017 года, которая включена в настоящий документ во всей своей полноте.

Предпосылки настоящего изобретения

Настоящее изобретение в целом относится к аминоиндольным соединениям, 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 аминоиндольным соединениям, 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 PHK (TLR7 и TLR8) или неметилированную 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 аминоиндольных соединений, 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 описание 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-оксиду, 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):

$$R_8$$
 R_{5}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{1}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{3}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}
 R_{1}
 R_{2}
 R_{3}
 R_{4}
 R_{5}
 R_{5}

его N-оксиду или соли, где:

G представляет собой:

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

$$(R_{2})_{p}$$

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

$$(R_2)_p$$

$$(R_3)_p$$

$$(R_4)_p$$

$$(R_2)_p$$

$$(R_3)_p$$

$$(R_4)_p$$

$$(R_4)_p$$

$$(R_5)_p$$

$$(R_5)_p$$

$$(R_5)_p$$

$$(R_5)_p$$

$$(R_5)_p$$

$$(R_5)_p$$

$$(R_5)_p$$

 R_1 представляет собой H, Cl, -CN, $C_{1^{-4}}$ алкил, $C_{1^{-3}}$ фторалкил, $C_{1^{-3}}$ гидроксиалкил, $C_{1^{-3}}$ 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, $C_{1^{-3}}$ гидроксиалкил, $C_{1^{-3}}$ аминоалкил, $-O(CH_2)_{1^{-2}}OH$, $-(CH_2)_{0^{-4}}O(C_{1^{-4}}$ 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), $-(CH_2)_{0^{-2}}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1^{-5}}$ гидроксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{2^{-6}}$ алкоксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1^{-3}}$ фторалкил), $-NR_y(C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил), $-NR_xCH_2(\Phi$ енил), $-NR_xS(O)_2(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-NR_xC(O)(C_{1^{-3}}$ алкил), $-NR_xCH_2(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0^{-2}}S(O)_2(C_{1^{-3}})$

алкил), $-(CH_2)_{0-2}(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0-2}$ (фенил), морфолинил, диоксотиоморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил, триазолил или -C(O) (тиазолил);

 R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (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} 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 $-OCH_3$;

R₇ представляет собой:

- (i) R_{7a} , $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$ или $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$; или
- (ii) C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_yR_y$, $-NR_x(метилпиперидинил)$, $-NR_x(CH_2)_{2-3}(морфолинил)$, диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2(метилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}(пирролидинил)$, C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

 R_{7a} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, C_{3-6} циклоалкил, диазаспиро[3.5]нонанил, диазаспиро[5.5]ундеканил, диазепанонил, диазепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинонил, пирролидинил или пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 1, выбранными из C_{1-3} алкила, $-NH_2$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, $-OCH_2CH_2($ пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и от нуля до 4 заместителей, выбранный из $-CH_3$;

R_{7b} представляет собой:

(i) $C_{1^{-4}}$ алкил, $C_{1^{-3}}$ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2^{-3}}C \equiv CH$, $-(CH_2)_{1^{-2}}O(C_{1^{-2}}$ алкил), $-(CH_2)_{1^{-2}}S(O)_2(C_{1^{-2}}$ алкил), $-(CH_2)_{0^{-3}}NR_xR_y$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил),

- $-NR_{x}(C_{1-2} \quad \text{цианоалкил}), \quad -NR_{x}(C_{1-2} \quad \text{фторалкил}), \quad -NR_{x}(C_{2-4} \quad \text{гидроксифторалкил}), \\ -NR_{x}(CH_{2})_{1-2}C(O)NR_{x}R_{x}, \qquad -NR_{x}(CH_{2})_{1-3}NR_{x}R_{x}, \qquad -NR_{x}CH_{2}CH_{2}NR_{x}R_{x}, \\ -NR_{x}C(O)(CH_{2})_{1-2}NR_{x}R_{x}, \quad -O(CH_{2})_{1-3}NR_{x}R_{x}, \quad -C(O)CH_{2}NR_{x}R_{x}, \quad -(CH_{2})_{1-2}R_{7d}, \quad -NHR_{7d}, \\ -NH(CH_{2})_{1-2}R_{7d} \quad \text{или} \quad -OR_{7d}; \quad \text{или}$
- (ii) азепанил, азетидинил, диазепанил, диоксотиоморфолинил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3] гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперазинил, пиперазинил, пирролидинил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до $1\ R_{8a}$ и от нуля до $3\ R_{8b}$;

каждый R_{7c} независимо представляет собой $F,\ Cl,\ -CN,\ C_{1-2}$ алкил, $-CF_3$ или $-CH_2CN;$

 R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 1, выбранными из C_{1-3} алкила, $-NR_xR_x$, $-C(O)CH_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-OCH_2CH_2($ пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и заместителями в количестве от нуля до 4, выбранными из $-CH_3$;

 R_8 представляет собой H или $C_{1^{-3}}$ алкил;

или R_7 и R_8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанонила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, причем указанное гетероциклическое кольцо является замещенным от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

 R_{8a} представляет собой -OH, $C_{1^{-6}}$ алкил, $C_{1^{-4}}$ фторалкил, $C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1^{-2}}O(C_{1^{-3}}$ алкил), $-C(O)(C_{1^{-3}}$ алкил), $-(CH_2)_{1^{-2}}(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (метилфенил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (пирролидинил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (метилпиразолил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, $C_{3^{-6}}$ циклоалкил, метилпиперидинил, пиридинил или пиримидинил;

каждый R_{8b} независимо представляет собой $F, Cl, -CN, C_{1-3}$ алкил или $-CF_3$; 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; R_y представляет собой ноль, R_y или R_y или R_y независимо представляет собой R_y независимо

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

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

$$G$$
 представляет собой: OCH_3 ; и R_1 , R_5 , R_7 , R_8 и п определены в первом аспекте.

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

или соли, где
$$G$$
 представляет собой: $\bigvee^{(R_2)_p}_{N}$ или $\bigvee^{(R_2)_p}_{N}$; и R_1 , R_2 , R_5 , R_7 , R_8 , n и р определены в первом аспекте.

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

$$R_{2b}$$
 R_{2b} R_{2b} R_{2b} R_{2b} R_{2b} R_{2b} R_{2b} R_{2b} R_{2c} R_{2b} R_{2c} R_{2c}

фторалкил, C_{1-4} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1-3}OCH_3$, C_{3-6} циклоалкил, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2(\varphi$ енил), тетрагидрофуранил или фенил; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, -CN, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 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). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{2a}

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

представляет собой –СН₃; и каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или –СН₃.

$$(R_{2})_{p}$$

$$(R_{2})_{p} \qquad (R_{2})_{p} \qquad$$

и R_1 , R_2 , R_5 , R_7 , R_8 , n и p определены в первом аспекте.

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

$$(R_2)_p$$

$$(R_3)_p$$

$$(R_4)_p$$

$$(R_2)_p$$

$$(R_3)_p$$

$$(R_4)_p$$

$$(R_4)_p$$

$$(R_4)_p$$

$$(R_5)_p$$

$$(R_7)_p$$

$$(R_8)_p$$

$$(R_8$$

и R_1 , R_2 , R_5 , R_7 , R_8 , n и p определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где G представляет собой:

(iv) $^{(R_2)_p}$ или $^{(R_2)_p}$; и R_1 , R_2 , R_{2a} , R_{2b} , R_5 , R_7 , R_8 , п и р определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$; каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$ или $-OCH_3$; R_{2a} представляет собой $-CH_3$;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или $-CH_3$; R_7 представляет собой: (i) $-CH_2$ (изопропилазаспиро[3.5]нонанил), $-CH_2$ (метилпирролидинил), $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH(NH_2)CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH_2C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{3-4}NH_2$ -C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁. $_{2}C(O)NH_{2}$ -C(O)CH(NH₂)(циклогексил),-C(O)CH(NH₂)(фенил),-C(O)(морфолинил), -C(O)(пирролидинил), -С(О)(аминоциклогексил), пентаметилпиперидинил, метилпиперидинилпиперидинил, метилпирролидинилпирролидинил или фенил, замещенный –ОСН₂СН₂(пирролидинил) или замещенный -OCH₂CH₂NHCH₂CH₃; ИЛИ (ii) циклогексил, $-NR_x(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$, -NH(метилпиперидинил), -NHCH₂CH₂NHCH₃, -NH(CH₂)₂₋₃(морфолинил),диметиламинопиперидинилом или пиперазинилом, замещенным -СН₃, -СН₂СН₃, $-C(O)CH_3$, -CH₂CH₂OCH₃, -C(CH₃)₃, $-CH_2CH(CH_3)_2$ -СН₂(метилфенил), $-(CH_2)_{2^{-3}}$ (пирролидинил), циклопентилом, пиридинилом или метилпиперидинилом; R_8 представляет собой H, -CH₃ или -CH₂CH₃; или R₇ и R₈ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазепанонила, диазепанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридинила, имидазолидинонила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила и пирролидинила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ; R_{7b} представляет собой: (i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2C = CH$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, -NHCH₂CH₂NH(CH₃), $-NR_xR_x$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NR_xCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2(фенил)$, $-CH_2(метилпиразолил)$, -CH₂CH₂(пирролидинил), –NH(метилпиперидинил), -NH(изопропилпиперидинил),

-NH(пентаметилпиперидинил), -NH(ацетилпиперидинил), -NHCH₂CH₂(морфолинил), -О(метилпиперидинил), -О(пиперидинил), -О(этилпиперидинил), -O(изопропилпиперидинил) или -O(пиперидинил)-(тетраметилпиперидинил); или (ii) морфолинил, пиперазинил, диазепанил. пиперидинил. пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до $1 R_{8a}$ и от нуля до $3 R_{8b}$; каждый R_{7c} независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH_2CN$; R_{8a} представляет собой -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2(циклопропил)$, $-CH_2(метилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), $-CH_2$ (метилпиразолил), $-CH_2$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, циклопентил, метилпиперидинил или пиридинил; каждый R_{8b} представляет собой -CH₃; каждый R₅ независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$; каждый R_x независимо представляет собой Н или –СН₃; п представляет собой ноль или 1; и р представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R_1 представляет собой H, Cl, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, C_{3-6} циклоалкил, -CH₂(C_{3-6} циклоалкил) или -C(O)O(C_{1-3} алкил); и G, R_5 , R_7 , R_8 и п определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой H, Cl, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} гидроксиалкил или -C(O)O(C_{1-2} алкил). Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_1 представляет собой -CH₃, -CH₂CH₃ или -CH(CH₃)₂.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где каждый R₂ независимо представляет собой F, Cl, Br, -CN, -OH, -NO₂, C₁₋₄ алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-OCH_2OH$, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-4}$ алкил), C_{1-2} фторалкокси, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-3}$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}OC(O)(C_{1-2})$ $-C(O)O(C_{1-2})$ алкил), $-O(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$ алкил), $-C(O)NR_vR_v$ $-C(O)NR_x(C_{1-5})$ гидроксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-6}$ алкоксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), $-NR_vR_v$, $-NR_v(C_{1-3})$ фторалкил), $-NR_v(C_{1-4})$ гидроксиалкил), $-NR_v(C_{1-3})$ алкил), $-S(O)_2(C_{1-3})$ алкил), С₃₋₆ циклоалкил, фенил, морфолинил, диоксотиоморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил или триазолил; и G, R₁, R₅, R₇, R₈, R_x, R_y, n и р определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, C_{1-4} алкокси, $-NR_yR_y$, $-C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ гидроксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-4}$ алкоксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{3-6}$ циклоалкил), $-S(O)_2(C_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, фенил или диметилпиразолил. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$ или $-OCH_3$. Кроме того, в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$ или $-OCH_3$; и р представляет собой ноль, 1, 2 или 3.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R_7 представляет собой $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4})$ алкил), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$ или R_{7a} , R_8 представляет собой H или C_{1-3} алкил; и G, R_1 , R_5 , R_{7a} и n определены в первом аспекте. B настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_7 представляет собой $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4})$ $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, алкил), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$ $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$ или R_{7a} . Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_7 представляет собой –СН₂(изопропилазаспиро[3.5]нонанил), –СН₂(метилпирролидинил), $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, -C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃,-C(O)CH(NH₂)CH₂CH(CH₃)₂, -C(O)CH(NH₂)CH(CH₃)CH₂CH₃, $-C(O)CH(NH_2)CH_2CH_2C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{3-4}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(циклогексил)$, -C(O)CH(NH₂)(фенил),-C(O)(аминоциклогексил), -C(O)(морфолинил), -C(O)(пирролидинил), пентаметилпиперидинил, метилпиперидинилпиперидинил, метилпирролидинилпирролидинил или фенил, замещенный -ОСН₂СН₂(пирролидинил) или -OCH₂CH₂NHCH₂CH₃; и R₈ представляет собой H или C₁-2 алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R_7 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_yR_y$, $-NR_x(метилпиперидинил)$, $-NR_x(CH_2)_{2-3}(морфолинил)$, диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2(метилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}(пирролидинил)$, C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила; R_8 представляет собой H или C_{1-3} алкил; и G, R_1 , R_5 , R_x , R_y и n определены в первом аспекте. B настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых C_{3-6} циклоалкил замещен одним заместителем, выбранным из $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_xR_x$, $-NH(CH_2)_{2-3}NHCH_3$, -NH(метилпиперидинил),

 $-NH(CH_2)_{2-3}$ (морфолинил), диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2$ (метилфенил), $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_8 представляет собой циклогексил, замещенный $-NR_x(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2NHCH_3$, -NH (метилпиперидинил), -NH ($CH_2)_{2-3}$ (морфолинил), диметиламинопиперидинилом или пиперазинилом, замещенным $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2(Mетилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), циклопентилом, пиридинилом или метилпиперидинилом; и R_8 представляет собой H или C_{1-2} алкил.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R₇ и R₈ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ; и G, R_1 , R_5 , R_{7b} , R_{7c} и п определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_7 и R₈ вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5] ундеканила, октагидро-1Н-пирроло[3,4имидазолидинонила, b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила и пирролидинила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c}. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R76 представляет собой: (i) -CH₃, -CH(CH₃)₂, -C(CH₃)₂OH, -CH₂CH₂CH₂C=CH, -CH₂CH₂NH(CH₃), $-NR_xR_x$, $-NHCH_2CH_2NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NR_xCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -CH₂(фенил), -СН₂(метилпиразолил), -CH₂CH₂(пирролидинил), -NH(метилпиперидинил), -NH(изопропилпиперидинил), -NH(пентаметилпиперидинил), -NH(ацетилпиперидинил), -NHCH₂CH₂(морфолинил), -О(пиперидинил), -О(метилпиперидинил), -О(этилпиперидинил), –O(изопропилпиперидинил) или -О(пиперидинил)-(тетраметилпиперидинил); или (ii) азепанил, диазепанил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ; и каждый R_{7c} независимо представляет собой -СН3 или -СН2СN; и R_x, R_{8a} и R_{8b} определены в первом аспекте.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R_{7b} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2-3}C \equiv CH$, $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NR_xR_{7d}$, $-NR_x(CH_2)_{1-2}R_{7d}$ или $-OR_{7d}$; и G, R_1 , R_5 , R_7 , R_8 , R_{7d} , R_x и п определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{7b} представляет собой C_{1-4} алкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2-3}C \equiv CH$, $-(CH_2)_{0-3}NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$ или $-OR_{7d}$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{7b} представляет собой $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NR_xR_x$, $-NHCH_2CH_2NH(CH_3)$, -NHCH₂CH₂N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₂NH₂, -NR_xCH₂CH₂CH₂N(CH₃)₂, -OCH₂CH₂N(CH₃)₂, $-CH_2(\phi e \mu n)$, $-CH_2(me \tau u n u p a 30 n u n)$, $-CH_2CH_2(u p p 0 n u q u \mu u n)$, $-NH(me \tau u n u u p u q u \mu u n)$, -NH(изопропилпиперидинил), -NH(пентаметилпиперидинил), -NH(ацетилпиперидинил), -NHCH₂CH₂(морфолинил), -О(пиперидинил), -О(метилпиперидинил), -О(этилпиперидинил), -О(изопропилпиперидинил) -О(пиперидинил)или (тетраметилпиперидинил).

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где R_{7b} представляет собой азепанил, диазепанил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ; каждый R_{7c} независимо представляет собой F, C1, -CN, C_{1-2} алкил, $-CF_3$ или $-CH_2CN$; и G, R_1 , R_5 , R_7 , R_8 и n определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{7b} представляет собой азепанил, диазепанил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ; R_{8a} представляет собой –OH, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, $-(CH_2)_{1-2}O(C_{1-2}$ алкил), $-C(O)(C_{1-2}$ алкил), $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1-2}$ (метилфенил), $-(CH_2)_{1-3}$ (пирролидинил), -(CH₂)₁-₂(метилпиразолил), $-(CH_2)_{1-2}$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, C_{3-6} циклоалкил, метилпиперидинил или пиридинил; каждый R_{8b} независимо представляет собой F или $-CH_3$; и каждый R_x независимо представляет собой Н или -СН3. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых R_{7b} представляет собой азепанил, диазепанил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} .

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, -CN, C_{1-3} алкил, -CF $_3$ или -OCH $_3$; п представляет собой ноль, 1 или 2; и G, R_1 , R_7 , R_8 и п определены в первом аспекте. В настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой F, Cl, C_{1-3} алкил, -CF $_3$ или -OCH $_3$. Также в настоящий вариант осуществления включены соединения, в которых каждый R_5 независимо представляет собой -CH $_3$ или -CH(CH $_3$) $_2$. Настоящий вариант осуществления также включает в себя соединения, в которых п представляет собой ноль или 1.

Один вариант осуществления относится к соединению формулы (I), его N-оксиду или соли, где указанное соединение представляет собой (R)-N-(3-изопропил-2-(1Hпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-3-карбоксамид (9); (S)-N-(3изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-3карбоксамид 2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-(10);ил)ацетамид (11);4-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5ил)бутанамид (12); N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пирролидин-3карбоксамид (R)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-(13);ил)пентанамид (14); N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-2карбоксамид (15); (R)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-4-(2R,3R)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Hметилпентанамид (16);индол-5-ил)-3-метилпентанамид (S)-2-амино-N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-(17);изопропил-1H-индол-5-ил)сукцинамид (18); (R)-2-амино-N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1H-индол-5-ил)сукцинамид (19); (S)-2,5-диамино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пентанамид (1R,2S)-2-амино-N-(2-(3,4-(20);диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)циклогексан-1-карбоксамид (21); (R)-2амино-N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пентандиамид (22); (S)-2,6-диамино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)гексанамид (23); (S)-4-амино-5-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)амино)-5оксопентановую кислоту (24); (S)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Hиндол-5-ил)-2-фенилацетамид (25);(S)-2-амино-2-циклогексил-N-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)ацетамид (26); 2-(3,4-диметоксифенил)-N,3диэтил-N-(1'-метил-1,4'-бипиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-амин (28);N1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(2-(метиламино)этил)циклогексан-1,4-(30-31);N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N4-(2диамин (диметиламино)этил)циклогексан-1,4-диамин 2-(3,4-диметоксифенил)-3-(32-33);изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-5-амин (34); N1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(2-(диметиламино)этил)-N4метилциклогексан-1,4-диамин (35); N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5ил)-N4-(3-(диметиламино)пропил)циклогексан-1,4-диамин (36-37): 2-(3.4диметоксифенил)-N-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-5-N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N4-(1амин (38-39);метилпиперидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин (40-41); N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(3-(диметиламино)пропил)-N4-метилциклогексан-1,4-(42-43);1-(4-(4-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5диамин ил)амино)циклогексил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (44-45); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-5-амин (46); N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(2-морфолиноэтил)циклогексан-(47-48);N-(4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-2-(3,4-1,4-диамин диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-амин (49-50); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4изобутилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-5-амин (51-53);2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Ниндол-5-амин (54);N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N4-(3морфолинопропил)циклогексан-1,4-диамин (55-56); N-(4-(4-циклопентилпиперазин-1-ил) циклогексил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-амин диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Ниндол-5-амин (59-60); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(1-метилпиперидин-4ил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-5-амин (61-62); 2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-N-(4-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-5амин (63-64); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1ил) циклогексил) - 1 Н-индол-5-амин (65-66); 2-(3,4-диметоксифенил) - 3-изопропил-N-(4-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-5-амин (67); 2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-амин (103); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-метил-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-5-амин (104); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(2-(этиламино)этокси)фенил)-3изопропил-1Н-индол-5-амин (105);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси)фенил)-1Н-индол-5-амин (106); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-((7-изопропил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-1H-индол-5-амин (124); или 2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-N-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индол-5-амин (125).

Согласно одному варианту осуществления представлено соединение формулы (I) или его соль, причем указанное соединение представляет собой 1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-3-((2-(метиламино)этил)амино)пирролидин-2-он (1);

3-((2-аминоэтил)(метил)амино)-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-3ил)пирролидин-2-он (2); (диметиламино)пирролидин-2-он (3-4); 1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Ниндол-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пирролидин-2-он (5-6);3-(2-(диметиламино)этокси)-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5ил)пирролидин-2-он (7);ил)имидазолидин-2-он (8); 1-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)имидазолидин-2-он (27);5-(3-(1,4-диазепан-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (29); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(2,2,6,6-тетраметил-112-пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (68);2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-6-изопропил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (69); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1ил)-1Н-индол (70); 2-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (71);N1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Hиндол-5-ил)пиперидин-4-ил)-N2-метилэтан-1,2-диамин (72); 2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-5-(4-(пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (73);4-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)морфолин (74); N1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин (75); N1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-4ил)-N3,N3-диметилпропан-1,3-диамин (76-77);2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-1-(2-(3,4этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-индол (78);диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперидин-4амин (79); 4-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2,6диметилморфолин (80);N1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5ил)пиперидин-4-ил)-N1,N3,N3-трименилпропан-1,3-диамин (81);1-(4-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он 1'-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N, N-диметил-[1,4'-(82);бипиперидин]-4-амин (83);2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-этил-1,4-диазепан-1ил)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-индол (84); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (85): 1-(2-(3.4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(2-морфолиноэтил)пиперидин-4-амин (86);5-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-1-(4-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (87);изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-ил)этан-1-он (88); 1-(4-((1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)амино)пиперидин-1-

ил)этан-1-он (89);5-(4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-(90);диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4изобутилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-индол (91): 2-(3.4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (92);5-(4-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (93); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (94);N-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,2,2,6,6пентаметилпиперидин-4-амин (95); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-((1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-1Н-индол (96); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-(3,3,3-трифторпропил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-1Н-индол (97); 2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-(тиофен-3-илметил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-1Ниндол (98);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(1-метилпиперидин-4ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (99); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (100); 2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (101);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(3-(пирролидин-1ил)пропил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1H-индол (102); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1Н-индол-5-ил)-4-(2-(диметиламино)этил)-1,4-диазепан-5-он (107); 1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N, N-диметилпиперидин-4-амин (108); 2-(4амино-1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4ил)ацетонитрил (109): 2-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ол (110); 3-хлор-5-(5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,4-диметил-114,215-пиридин-2-он (111);2-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-4-(метиламино) пиперидин-4ил)ацетонитрил (112);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(2-(пиридин-4ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол 2-((1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-(113);индол-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)-N, N-диметилэтан-1-амин (114);2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (115): 1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-4гидроксипирролидин-2-он (116); 4-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5ил)-4-метилпиперидин-4-ил)морфолин (117);6-бензил-1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1Н-индол-5-ил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин (118);1-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1,2,3,4тетрагидроизохинолин (119); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)- N,N-диметилпирролидин-3-амин (120); 5-(4-(1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (121); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(1-изопропилагерап-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (122); 2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-5-(4-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (123);2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол, ТFA соль (126); 2-(4-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтанамин (127); 4-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (128); 2-(2,6диметоксипиридин-4-ил)-3-этил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол (129); 4-(3-изопропил-6метил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (130);5-([4,4'бипиперидин]-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол 2-(3,4-(131);диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (132); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (133);2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1ил)-1Н-индол (134); 6-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин (135); 2-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан (136);2-(4-(3-этил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол-5ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин 2-(4-(3-изопропил-2-(1Н-пирроло[2,3-(137);b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (138); 3-этил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (139); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин 4-(3-метил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-(140);пирроло[2,3-b]пиридин (141); 3-этил-5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2метилпиридин-4-ил)-1Н-индол (142);3-этил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(4-(1метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (143); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3этил-6-метил-1Н-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (144);4-(5-(4-(1этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(пент-4-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-(145);индол 3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2метилпиридин-4-ил)-1Н-индол (147); 3-этил-5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол (148); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(4-(1метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (149); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3этил-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (150); 4-(5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3**b**]пиридин 3-этил-5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-(151);метилпиридин-4-ил)-1Н-индол (152); 3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-

1-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол (153); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (154); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(1этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол (155); 2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-3-этил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (156); 4-(3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3b]пиридин (157); 4-(5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1H-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (158);4-(3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (159);3-этил-5-(4-(1изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол (160); 3этил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиперазин-1ил)-1Н-индол (161);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-(162);2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (163); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол (164); 4-(3-этил-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3**b**]пиридин (165); 4-(3-изопропил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Hиндол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (166);4-(3-изопропил-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (167-168); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1ил)-1Н-индол (169); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол 2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(4-(2,2,6,6-(170);тетраметилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (171); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(2,2-диметил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-этил-1Н-индол (172); 2-(2,6диметоксипиридин-4-ил)-3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Ниндол (173-174); 4-(3-изопропил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-6метил-1H-индол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (175); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (176);2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-1,4-диазепан-1-ил)-Nметилэтан-1-амин (178); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-1,4-диазепан-1-ил)-1Н-индол (179);изопропилпиперидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-ил)-1Н-индол (180);3-(2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан (181); 3этил-5-(4-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-9-изопропил-3,9-1Н-индол (182);

диазаспиро[5.5]ундекан (183);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (184);4-(3-этил-5-(4-((1изопропилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4**b**]пиридин (185); 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол-5-ил)-9-изопропил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан (186);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-((1метилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (187); 2-(3,4-диметоксифенил)-3этил-5-(4-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (188); 3-((1-метил-1Нпиррол-2-ил)метил)-9-(3-метил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-3,9диазаспиро[5.5]ундекан (189);2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-((1-этилпиперидин-4ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-индол (190); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (191);1-(2-(3.4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4ил)пиперидин-4-амин (192) или 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-((2',2',6',6'-тетраметил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (193).

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 «гало» 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 (Ме), этил (Еt), 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, «С $_{1-6}$ 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 « C_{1-4} фторалкил» включает в себя C_1 , C_2 , C_3 и C_4 алкильные группы, замещенные одним или несколькими атомами фтора. Иллюстративные примеры фторалкильных групп включают в себя без ограничения - CF_3 и - CH_2CF_3 .

Термин «цианоалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы с разветвленной и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими цианогруппами. Например, «цианоалкил» включает в себя - CH_2CN , - CH_2CH_2CN и C_{1-4} цианоалкил.

Термин «аминоалкил» включает в себя насыщенные алкильные группы как с разветвленной, так и неразветвленной цепью, замещенные одной или несколькими аминовыми группами. Например, «аминоалкил» включает в себя - CH_2NH_2 , - $CH_2CH_2NH_2$ 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 - CH_2OH , - CH_2CH_2OH 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 -CHFCH₂OH, -CH₂CHFC(CH₃)₂OH и C₁₋₄ 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, «С3-С6 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 (-OCH₃). 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 (- CH_2OCH_3). Например, « C_{2-4} алкоксиалкил» означает алкоксиалкильные группы с двумячетырьмя атомами углерода, такие как - CH_2OCH_3 , - $CH_2CH_2OCH_3$, - $CH_2OCH_2CH_3$ и - $CH_2CH_2OCH_3$.

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 отделимые 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. Krogsgaard–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: (а) 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 С и 14 С. 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 (-CH₃) также включает в себя группы дейтерированного метила, такие как -CD₃.

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 болезненных состояниях иммунная система направляет аутоиммунных воспалительную реакцию на целевые органы у пораженного индивидуума. Различные аутоиммунные заболевания обычно характеризуются преобладающим 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: (а) 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, 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 и ВИЧ-инфекция и ЦМВ-ретинит, СПИД соответственно.

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 y 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 В-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 простагландинэндопероксид-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 ишемическиреперфузионного 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®); противомалярийные средства, такие как гидроксихлорохин; цитотоксические лекарственные средства, такие как азатиприн 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, 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, внутрибрющинно, подкожно, внутримышечно и внутригрудинно 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, полиоксиэтиленстварат; продукты конденсации этиленоксида с длинноцепочечными алифатическими спиртами, такие как, например, гептадекаэтиленоксицетанол; продукты конденсации этиленоксида 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-парагидроксибензоат; 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, полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. такие например, Предпочтительно, как, 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 эмульгирующую мазевую основу, формирует называемую которая 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, растворе в различных натрия хлорида, трагакантовой камеди и/или буферах. 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. e., Captisol), солюбилизацией с совместным растворителем (т. е., пропиленгликолем) или мицеллярной солюбилизацией (т. e., 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 поверхностно-активные вещества, используемые в сукцинат, фармацевтических дозированных формах, такие как Tweens, полиэтоксилированное 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, блокполимеры полиэтилена и полиоксипропилена, полиэтиленгликоль и шерстяной жир. Циклодекстрины, такие как альфа-, бета- и гамма-циклодекстрин, или химически модифицированные производные, такие как гидроксиалкилциклодекстрины, в том числе 2и 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: (а) первый контейнер; (b) фармацевтическую композицию, находящуюся в первом контейнере, причем композиция содержит: первое терапевтические средство, включающее в себя: соединение по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемую солевую форму; и (с) 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 (a) и (b) находятся во втором контейнере, а компонент (c) 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, тюбика (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 синтезирования, 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 свой 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

В следующих примерах показаны конкретные и предпочтительные варианты осуществления настоящего изобретения и не ограничивают объем настоящего изобретения. Химические аббревиатуры, а также научные аббревиатуры и символы характеризуются своими традиционными и обычными значениями, если не отмечено иное. Дополнительные аббревиатуры, используемые в примерах или в любом другом месте настоящей заявки, определены выше. Традиционные промежуточные соединения обычно использовали для получения более одного примера и они определены последовательно (например, промежуточное соединение 1, промежуточное соединение 2 и т. п.) и их сокращения выглядят как промеж. соед. 1 или I1, промеж. соед. 2 или I2 и т. п. Соединения примеров определены при помощи примера и стадии, на которых их получали (например, «1-А» означает пример 1, стадия А), или только примером, в котором соединение является указанным соединением примера (например, «1» означает указанное соединение примера 1). В некоторых случаях описаны альтернативные получения промежуточных соединений или примеров. Часто химики, которые специализируются в области синтеза, могут разработать альтернативные получения, которые могут быть желательными на основе одного или нескольких факторов, таких как более короткое время реакции, менее дорогие исходные вещества, более легкая обработка или выделение, улучшенный выход, избегание пригодность катализа, токсических реагентов, доступность для специализированных приборов и уменьшенное количество прямых стадий, и т. п. Цель описания альтернативных получений состоит в том, чтобы дополнительно обеспечить получение соединений примеров по настоящему изобретению. В некоторых случаях

некоторые функциональные группы в изложенных примерах и формуле изобретения могут быть заменены хорошо известными биоизостерными замещениями, известными из области техники, например, заменой группы карбоновой кислоты тетразольным или фосфатным фрагментом.

СОКРАЩЕНИЯ

Ас ацетил

ACN ацетонитрил

АсОН уксусная кислота

безвод. безводный

вод. водный

Bn бензил

Bu бутил

Вос 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

Н или Н2 водород

ч, ч. или час. час(ы)

НСТИ Гексафторфосфат О-(6-хлорбензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония

heх гексан i изо

ІРА изопропиловый спирт

HOAc уксусная кислота HCl соляная кислота

ВЭЖХ высокоэффективная жидкостная хроматография

ЖХ жидкостная хроматография

М молярный

мМ миллимолярный

Ме метил

МеОН метанол

МГц мегагерц

мин. минута(ы)

мин минута(ы)

 M^{+1} $(M+H)^{+}$

МС масс-спектрометрия

п или N нормальный

NBS н-бромсукцинимид

nm нанометр

нМ наномолярный

NMP N-метилпирролидин

Pd/C палладий на углероде

 $PdCl_2(dppf)_2$ [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

Pd(PPh₃)₄ тетракис(трифенилфосфин)палладий

Ph фенил

PPh₃ трифенилфосфин

Pr пропил

PSI фунтов на квадратный дюйм

РуВОР гексафторфосфат бромтрипирролидинофосфония

Вр.удерж. время удерживания

насыщ. насыщенный

СФХ сверхкритическая флюидная хроматография

ТЕА триэтиламин

TFA трифторуксусная кислота

ТНБ тетрагидрофуран

Условия аналитической и препаративной ВЭЖХ:

QC-ACN-AA-XB: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% B в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% B; 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 A1: 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; Колонка: (ЖХМС) UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза: (А) вода; (В) ацетонитрил; Буфер: 0,05% ТFA; Интервал градиента: 2%-98% В (0 - 1 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⁺).

Методика C1 SCP: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, $2,1 \times 50$ мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 10 мМ ацетата аммония. Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,11 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D1 SCP: Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 мм, 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, затем 0,75-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 1,11 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D2 SCP: Колонка: XBridge C18, 19 x 200 мМ, 5 мкм частицы;

Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ ацетата аммония; Градиент: 10-50% B в течение 20 минут, затем 5-минутное выдерживание при 100% B; Элюция: 20 мл/мин. Детекция: УФ при 220 нм.

Методика D3 SCP: Колонка: XBridge C18, 19×200 мM, 5 мкм частицы; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Градиент: 6-46% B в течение 20 минут, затем 4-минутное выдерживание при 100% B; Элюция: 20 мл/мин. Детекция: УФ при 220 нм.

Методика E1 iPAC: Колонка: Waters Xbridge C18 4,6 x 50 мм 5 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 °C; Градиент: 0-100% В в течение 1 минуты; Элюция: 4 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.
- Методика F1 iPAC: Колонка: Waters Acquity BEH C18 2,1x50 мМ 1,7 мкм частицы; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил:вода с 0,1% трифторуксусной кислотой; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 2,20 минут; Элюция: 0,800 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.
- (A): Колонка-Ascentis Express C18 (50 x 2,1 мМ-2,7 мкм) Подв. фаза A: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза B: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В в течение 3 минут, Элюция = 1 мл/мин.
- (B): Waters Acquity BEH C18 (2,1 x 50 мм) 1,7 микрон; Буфер: 5 мМ аммония ацетата рН 5 доведено с помощью НСООН, Растворитель A: Буфер:ACN (95:5), Растворитель B: Буфер:ACN (5:95), Методика:%B: 0 мин-5%: 1,1 мин -95%: 1,7 мин-95%, Элюция: 0,8 мл/мин.
- (C): Колонка-Ascentis Express C18 (50 x 2,1 мМ-2,7мкм) Подвижная фаза А: 0,1% НСООН в воде; Подвижная фаза В: ACN. Температура: 50°C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Скорость элюции: 1,0 мл/мин.
- (D): Кіпеtex XB-C18 (75 х 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: $50 \,^{\circ}$ C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Скорость элюции: 1,1 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.
- (E): Колонка: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) мм, 2,7 мкм; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH₄OAc; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100% В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин.
- (F): Колонка: Ascentis Express C18 (50 x 2,1) мм, 2,7 мкм; Подвижная фаза A: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,1% TFA; Температура: 50 °C; Градиент: 0-100%В в течение 3 минут; Элюция: 1,1 мл/мин.
- (G): Колонка: Waters Acquity UPLC BEH C18 (2,1 x 50 мм), 1,7 микрон; Растворитель A = 100% вода с 0,05% TFA; Растворитель B = 100% ацетонитрил с 0,05% TFA; градиент = 2-98% B в течение 1 минуты, затем 0,5-минутное выдерживание при 98% B; Скорость элюции: 0,8 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.
- (H): Колонка: Acentis Express C18 (50 x 2,1 мМ) 1,7 мкм, Acentis C8 NH₄COOH 5 мин. М, Подвижная фаза A:-10 мМ формиата аммония: ACN (98:2), Подвижная фаза B: -10 мМ формиата аммония: ACN (2:98), градиент: 20%-100% B (0-4 мин); 100% B (4-4,6 мин);

Элюция: 1 мл/мин.

- (I) Колонка: Sunfire C18 (4,6 x 150) мМ, 3,5 мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% ТFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% ТFA; Температура: 50 °C; Градиент:10-100%В в течение 12 минут; Элюция:1 мл/мин.
- (J) Колонка: Sunfire C18 (4,6 x 150) мм, 3,5мкм; Подвижная фаза А: 5:95 ацетонитрил: вода с 0,05% TFA; Подвижная фаза В: 95:5 ацетонитрил: вода с 0,05% TFA.
- (K) Waters Acquity SDS Подвижная фаза: А: вода В: ACN; 5%-95%В в течение 1 мин; Интервал градиента: 50%-98% В (0-0,5 мин); 98%В (0,5 мин-1 мин); 98%-2% В (1-1,1 мин); Время элюции: 1,2 мин; Скорость элюции: 0,7 мл/мин; Время анализа: 1,7 мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ES⁺).
- (L) Acquity UPLC BEH C18 (3,0 x 50 мм) 1,7 мкм. Буфер: 5 мМ ацетата аммония Подвижная фаза A: Буфер: ACN (95:5); Подвижная фаза B:Буфер: ACN (5:95) Методика: %B: 0 мин-20%: 1,1 мин -90%: 1,7 мин-90%. Время элюции: 2,25 мин; Скорость элюции: 0,7 мл/мин; Детекция: Детектор 1: УФ при 220 нм; Детектор 2: МС (ES⁺).
- (М): Кіпеtex SBC18 (4,6 х 50 мм) 5 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 °C; Градиент: 30-100% В (0-4 мин), 100% В (4-4,6 мин), 100-30% В (4,6-4,7 мин), 30% В (4,7-5,0 мин); Скорость элюции: 1,5 мл/мин; Детекция: УФ при 220 нм.
- (N): Колонка-Ascentis Express C18 (50 x 2,1 мМ-2,7 мкм) Подв. фаза A: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (98:02); Подв. фаза B: 10 мМ NH₄COOH в воде: ACN (02:98), Градиент: 0-100% В (0-1,7 минут); 100% В (1,7-3,4 минут). Элюция = 1 мл/мин.
- (O) Waters Acquity SDS Колонка BEH C18 (2,1 x 50 мм) 1,7 мкм. Фаза А: буфер в воде; Подв. фаза В: буфер в АСN, Градиент: 20-98% В (0-1,25 минут); 98% В (1,25-1,70 минут); 98%-2% В (1,70-1,75 минут); Элюция = 0,8 мл/мин.

Шаблон 1

5-бром-3-изопропил-1Н-индол

$$\begin{array}{c} \text{Br} & \xrightarrow{\text{H}_3\text{C}} \text{CH}_3 \\ & & \\ \text{N} & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ & & \\ &$$

Круглодонную колбу емкостью 250 мл загружали триэтилсиланом (8,90 г, 77 ммоль), трихлоруксусной кислотой (6,25 г, 38,3 ммоль) и толуолом (50 мл). Раствор нагревали до 70 °C. Раствор 5-бром-1H-индола (5,0 г, 25,5 ммоль) и ацетона (2,247 мл, 30,6 ммоль) в

толуоле (30 мл) добавляли по каплям с помощью капельной воронки. Полученный коричневый раствор нагревали при 70 °C в течение 1,5 ч. Раствор охлаждали до 10 °C. Реакцию гасили добавлением 10% бикарбоната натрия. Раствор 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 (М+H). ¹Н 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).

Шаблон 2

5-бром-2-йод-3-изопропил-1Н-индол

$$H_3C$$
 CH_3
 N
 T
 T
 T

К перемешиваемому раствору 5-бром-3-изопропил-1H-индола (500 мг, 2,100 ммоль) в ТНГ (10 мл) добавляли трифторметансульфонат серебра (647 мг, 2,52 ммоль). Раствор перемешивали или 2 мин. Затем I_2 (533 мг, 2,100 ммоль) в ТНГ (10 мл) добавляли и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакцию гасили добавлением водный раствор $Na_2S_2O_3$. Раствор экстрагировали добавлением EtOAc, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного вещества. Неочищенную массу очищали методом колоночной хроматографии на силикагеле с получением 5-бром-2-йод-3-изопропил-1H-индола (500 мг, 1,374 ммоль, 65,4 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,62 мин [В]. 1 Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,6 (s, 1H), 7,77 (br. s. 1H), 7,2-7,3 (m, 1H), 7,1-7,2 (m, 1H), 3,33 (br s, 3H), 2,50 (br s, 6H).

Шаблон 3

5-бром-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол

В сосуд емкостью 4 драм с предохранительной диафрагмой добавляли 5-бром-2-йод-3-изопропил-1H-индол (100 мг, 0,275 ммоль), (2-метилпиридин-4-ил)бороновую кислоту (37,6 мг, 0,275 ммоль), $PdCl_2(dppf)-CH_2Cl_2$ аддукт (22,43 мг, 0,027 ммоль) и THF (1 мл).

Сосуд вакуумировали и барботировали N₂ несколько раз. Затем добавляли трехосновный фосфат калия (0,275 мл, 0,824 ммоль). Сосуд вакуумировали и барботировали несколько раз N₂ и нагревали до 65 °C. Через 3 часа ЖХМС свидетельствовала о наличии исходного вещества. Реакцию продолжали в течение ночи при комнатной температуре. ЖХМС свидетельствовала о незавершенности реакции. Дополнительное количество (2-метилпиридин-4-ил)бороновой кислоты (37,6 мг, 0,275 ммоль), и PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукта (22,43 мг, 0,027 ммоль) добавляли и реакционную смесь нагревали до 90 °C. Через 3 часа ЖХМС свидетельствовала о завершении реакции. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали добавлением EtOAc (3x15 мл). Органические фазы объединяли, сушили над сульфатом натрия, и фильтровали и концентрировали с получением желтого масла, которое очищали методом хроматографии на силикагеле на (Isco 12 г силикагеля, 100% гексаны-100% EtOAc). Схожие фракции объединяли и концентрировали с получением 5-бром-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (45 мг, 0,137 ммоль, 49,8 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,83 мин [В1]. МС *m/z*: 329, 331 (М+H).

Шаблон 4

3-бром-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пирролидин-2-он

$$Br \longrightarrow N \longrightarrow H_3C \longrightarrow CH_3 \longrightarrow CH_3$$

$$N \longrightarrow N \longrightarrow N$$

$$(T-4)$$

Промежуточное соединение Т-4А: трет-бутил-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил) карбамат

$$H_3C$$
 CH_3
 CH_3

К раствору 5-бром-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индола (0,5 г, 1,519 ммоль) и трет-бутилкарбамата (0,213 г, 1,822 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли трет-бутоксид натрия (0,292 г, 3,04 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь дегазировали в течение 10 минут азотом, и Pd₂(dba)₃ (0,139 г, 0,152 ммоль) добавляли, с последующим добавлением 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенила (0,023 г, 0,076 ммоль), и далее дегазировали в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2 х 50 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали

методом колоночной хроматографии с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 4% метанолом в хлороформе, фракции собирали, концентрировали с получением трет-бутил-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил) карбамата (0,3 г, 0,821 ммоль, 54 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 3,55 мин [D]. МС *m/z*: 366,2 (М+H).

Промежуточное соединение Т-4В: 3-Изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5амин

$$H_2N$$
 H_3C
 CH_3
 CH_3
 N
 $(T-4B)$

К раствору трет-бутил-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил) карбамата $(0,3\,\mathrm{r},\,0,821\,\mathrm{ммоль})$ в DCM $(2\,\mathrm{мл})$ добавляли 4 М HCl в диоксане $(1,231\,\mathrm{мл},\,4,93\,\mathrm{ммоль})$ при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-амина $(0,21\,\mathrm{r},\,96\%\,$ выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,75 мин [D]. МС m/z: 266,1 (М+H).

Промежуточное соединение Т-4С: 2,4-дибром-N-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил) бутанамид

К раствору 3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-амина (0,21 г, 0,791 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 2,4-дибромбутаноилхлорид (0,105 мл, 0,791 ммоль) при 0 °C по каплям. Реакционную смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 4 ч. Реакционную массу разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24 г колонки с силикагелем. Продукт элюировали 4,5% MeOH в хлороформе, фракции собирали и концентрировали с получением 2,4-дибром-N-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)бутанамида (0,28 г, 0,568 ммоль, 72 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,83 мин [D]. МС *m/z*: 492,2 (M+2H).

Шаблон 4:

К раствору 2,4-дибром-N-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)бутанамида (0,28 г, 0,568 ммоль) в DCM (10 мл) добавляли по каплям водный NaOH (0,091 г, 2,271 ммоль) (50% раствор в воде). Смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 2 ч. Реакцию гасили ледяной водой (50 мл). Реакционную массу экстрагировали добавлением DCM (2 X 50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24 г колонки с силикагелем. Продукт элюировали 60-80% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 3-бром-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пирролидин-2-она (0,15 г, 0,364 ммоль, 64 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,38 мин [D]. МС *m/z*: 412,2 (M+2H).

Соединения согласно следующим шаблонам получали в соответствии с общими методиками, описанными в шаблонах 1-4:

Таблица 1

Шаблон	Структура	В'ЭЖХ Методик а	Время удерж. (мин)	ЖХМС МН ⁺
T-5	Br — CH ₃ O-CH ₃ CH ₃	D	2,85	457
T-6	$Br \longrightarrow N \longrightarrow CH_3 $	D	2,47	427
T-7	$\begin{array}{c c} & H_3C \\ & CH_3 \\ & O-CH_3 \\ & \\ N \\ & \\ CH_3 \end{array}$	В	1,31	374/376
T-8	Br CH ₃ CH ₃ CH ₃ CH ₃	D	3,37	343/345

T-9	CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	Al	1,28	360/362 (-tBu)
T-10	H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3 CH_3	A1	1,16	330

Примеры 1 И 2

1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-3-((2-(метиламино)этил)амино)пирролидин-2-он (1) и 3-((2-аминоэтил)(метил)амино)-1-(3изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-2-он (2)

К раствору 3-бром-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) пирролидин-2-она (0,1 г, 0,243 ммоль) и К₂СО₃ (0,034 г, 0,243 ммоль) в ТНГ (1 мл) и воде (0,1 мл) добавляли N1-метилэтан-1,2-диамин (0,018 г, 0,243 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 90 °С в течение 24 ч. Реакционную массу концентрировали в вакууме с получением неочищенного продукта. Навеску неочищенного вещества очищали методом хиральной хроматографии с использованием колонки: Chiralpak-IC (250 X 4,6 мМ) 5 мкм объем вкола: 10, 0,2% DEA в метаноле в качестве сорастворителя. Фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением 1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)-3-((2-(метиламино)этил)амино)пирролидин-2-она (7 мг, 7% выход) и 3- ((2-аминоэтил)(метил)амино)-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) пирролидин-2-она (7 мг, 7% выход) в виде бледного твердого веществаs.

Пример 1: Время удерживания при ЖХМС 1,25 мин [C1]. МС m/z: 406,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,83 (s, 1H), 8,94 (d, J=5,6 Hz, 1H), 8,35 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,95-7,84 (m, 1H), 7,76-7,67 (m, 2H), 7,53-7,23 (m, 1H), 4,27-4,20 (m, 2H), 3,72-3,66 (m, 3H), 3,54 (d, J=6,4 Hz, 3H), 2,96-2,90 (m, 6H), 2,88-2,83 (m, 3H), 2,48 (d, J=10,3 Hz, 2H), 1,72 (dd, J=7,1,

5,4 Hz, 6H).

Пример 2: Время удерживания при ЖХМС 1,32 мин [C1]. МС m/z: 406,2 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,96 (s, 1H), 9,00 (d, J=5,9 Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,23 (br. s., 2H), 8,07 (s, 1H), 8,02 (d, J=5,9 Hz, 1H), 7,78-7,69 (m, 2H), 7,58-7,30 (m, 1H), 4,19-4,13 (m, 3H), 3,71 (dt, J=14,0, 7,1 Hz, 2H), 3,38 (br. s., 4H), 3,02-2,97 (m, 3H), 2,93 (br. s., 3H), 2,72-2,65 (m, 1H), 2,54-2,44 (m, 2H), 1,73 (dd, J=7,1, 2,7 Hz, 6H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, применяемой для получения соединений согласно примерам 1 и 2.

	1 WOV			
No॒		ЖХМС	Время	ВЭЖХ
	Структура	MH ⁺	удерж.	Методик
пр.		MIH	(мин)	a
3	H_3C N H_3C CH_3 CH_3 CH_3	422,2	2,33	D
4	H_3C H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	422,2	2,31	D

Таблица 2

Примеры 5 И 6

1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1ил) пирролидин-2-он (5-6)

Промежуточное соединение 5A: трет-бутил-4-(1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилат

Boc-N N
$$H_3$$
C CH_3 CH_3

К раствору 3-бром-1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пирролидин-2-она (0,15 г, 0,352 ммоль) и K_2CO_3 (0,049 г, 0,352 ммоль) в THF (3 мл) и

воде (0,5 мл) добавляли трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,066 г, 0,352 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 90 °C в течение 24 ч. Реакционную массу гасили водой (20 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3 Х 10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением трет-бутил-4-(1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,14 г, 75%) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,33 мин [F], МС *m/z*: 532,2 (М+H).

Промежуточное соединение 5В: 1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-3-(пиперазин-1-ил)пирролидин-2-он

$$\begin{array}{c|c} HN & & H_3C & CH_3 & CH_3 \\ \hline & N & & N \\ & & & CH_3 & (5B) \end{array}$$

К раствору трет-бутил-4-(1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-2-оксопирролидин-3-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,12 г, 0,226 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 М НСІ в диоксане (0,339 мл, 1,354 ммоль) при температуре окружающей среды. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-3-(пиперазин-1-ил)пирролидин-2-она (0,095 г, 97% выход) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,99 мин [F]. МС *m/z*: 432,4 (М+H).

Примеры 5 и 6:

К раствору 1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-3-(пиперазин-1-ил)пирролидин-2-она (0,095 г, 0,220 ммоль) и ацетона (0,048 мл, 0,660 ммоль) в метаноле (4 мл) добавляли изопропоксид титана (IV) (0,077 мл, 0,264 ммоль) по каплям. Полученный светло-желтый раствор перемешивали в атмосфере азота при 25 °C в течение 4 ч. Затем цианоборгидрид натрия (0,014 г, 0,220 ммоль) добавляли и смесь перемешивали при температуре окружающей среды в течение 12 ч. Реакционную массу гасили водой (10 мл) и экстрагировали добавлением DCM (2 X 10 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Навеску неочищенного вещества очищали методом хиральной ВЭЖХ хроматографии с использованием колонки: Luxcellulose-4 (250 X 4,6) мМ, 5 мкм, объем вкола: 10, 0,2% DEA в метаноле в качестве сорастворителя с получением 1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил) пирролидин-2-она (0,012 г, 12%) (Хиральное вр.

удерж.: 5,72) в виде бледно-Желтое твердое вещество и 1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил) пирролидин-2-она (0,011 г, 11%) (Хиральное вр. удерж.: 11,97) в виде бледно-желтого твердого вещества.

Пример 5: Время удерживания при ЖХМС 1,62 мин [E]. МС m/z: 474,4 (M+H). Хиральное вр. удерж.: 5,72 мин. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 11,18 (s, 1H), 7,95 (s., 1H), 7,34 (s, 2H), 7,16 (s, 2H), 3,78-3,52 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 6), 2,33 (s, 1H),2,07 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 6H), 0,97-0,95(m, 6H)

Пример 6: Время удерживания при ЖХМС 1,62 мин [E]. МС m/z: 474,4 (M+H). Хиральное вр. удерж.: 11,97 мин. ¹H ЯМР (400М Hz, DMSO-d₆) δ м.д. 11,18 (s, 1H), 7,95 (s., 1H), 7,34 (s, 2H), 7,16 (s, 2H), 3,78-3,52 (m, 2H), 3,50 (s, 3H), 2,87 (m, 3H), 2,66 (s, 2H), 2,59-2,53 (m, 6), 2,33 (s, 1H),2,07 (s, 2H), 1,79 (m, 2H), 1,42-1,39 (m, 6H), 0,97-0,95 (m, 6H).

Пример 7

3-(2-(диметиламино)этокси)-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5ил)пирролидин-2-он

Промежуточное соединение 7А: 3-гидрокси-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил) пирролидин-2-он

Раствор 5-бром-3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индола (0,5 г, 1,519 ммоль), 3-гидроксипирролидин-2-она (0,184 г, 1,822 ммоль), карбоната цезия (1,237 г, 3,80 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамина (0,054 г, 0,607 ммоль) в растворителе диоксане (5 мл) дегазировали и нагревали при 130 °C в течение 18 ч. Реакционную массу разбавляли DCM (50 мл), промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24 г колонки с силикагелем. Соединение элюировали 4% МеОН в хлороформе, фракции собирали и концентрировали с получением 3-гидрокси-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-2-она (0,4 г, 1,145 ммоль, 75 % выход) в виде коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,58 мин [D]. МС *м/z*: 350,2 (М+H).

Промежуточное соединение 7В: 1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-оксопирролидин-3-илтрифторметансульфонат

К раствору 3-гидрокси-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-2-она (0,05 г, 0,143 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли пиридин (0,012 мл, 0,143 ммоль) с последующим добавлением трифторметансульфонового ангидрида (0,024 мл, 0,143 ммоль) при 0 °C. Реакционную смесь перемешивали при 25 °C в течение 2 ч. ТСХ свидетельствовала об образовании неполярного пятна и отсутствии исходного вещества. Реакционную массу гасили водой (20 мл) и экстрагировали добавлением этилацетата (3 Х 20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали с получением 1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-2-оксопирролидин-3-илтрифторметансульфоната (0,04 г, 58%) в виде желтого твердого вещества.

Пример 7:

1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)-2-оксопирролидин-3-Раствор илтрифторметансульфоната (0,04 г, 0,083 ммоль), 2-(диметиламино) этанола (0,022 г, 0,249 ммоль) и K_2CO_3 (0,011 г, 0,083 ммоль) в растворителе ацетонитриле (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 12 ч. Реакцию гасили водой (10 мл). Реакционную смесь экстрагировали добавлением этилацетата (3 Х 10 мл). Отделенный органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом преп. ЖХМС при следующих условиях: Waters Xbridge C18,19x150 мM, 5 мкм; Защитная колонка: Waters XBridge C18, 19x10 мМ, 5мкм; Подвижная фаза A:5:95 метанол:вода с 10 мМ NH₄OAc; Подвижная фаза В: 95:5 Метанол:вода с 10 мМ NH₄OAc; Градиент:15-65% В в течение 25 минут, с последующим 10-минутное выдерживание при 65% В и 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция:15 мл/мин. Фракции собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением 3-(2-(диметиламино)этокси)-1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Ниндол-5-ил) пирролидин-2-она (11,1 мг, 32 %) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,27 мин [E]. МС m/z: 421,1 (M+H). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ M.J. 11,67 (s, 1H), 8,82 (d, J=5,1 Hz, 1H), 8,28 (d, J=1,7 Hz, 1H), 7,67 (t, J=8,4 Hz,

2H), 7,62-7,55 (m, 2H), 5,17 (t, *J*=9,7 Hz, 1H), 4,25-4,13 (m, 4H), 4,05-4,00 (m, 3H), 3,55 (s, 4H), 2,82 (s, 4H), 1,84 (s, 2H), 1,70 (dd, *J*=7,0, 4,3 Hz, 6H).

Пример 8

1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)имидазолидин-2-он

$$\begin{array}{c|c} H_3C & CH_3 & CH_3 \\ \hline \\ N & & N \end{array}$$

Соединение согласно примеру 8 получали в соответствии с общей методикой, описанной для получения промежуточного соединения 7A. Время удерживания при ЖХМС 1,50 мин [E]. МС *m/z*: 335,3 (M+H).

Пример 9

(R)-N-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-3карбоксамид

$$\begin{array}{c|c} HN & H_3C & CH_3 \\ \hline N & NH \\ \hline \end{array} (9)$$

Промежуточное соединение 9A: 4-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-b] пиридин:

Br
$$\stackrel{\text{H}_3C}{\longrightarrow}$$
 CH_3 $\stackrel{\text{N}}{\longrightarrow}$ $\stackrel{\text{Ph}}{\longrightarrow}$ $\stackrel{\text$

Раствор 5-бром-2-йод-3-изопропил-1H-индола (2,0 г, 5,49 ммоль), K₂CO₃ (3,50 г, 16,48 ммоль) и 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (2,68 г, 5,49 ммоль) в смеси растворителей ТНГ (80 мл) и воды (10 мл) дегазировали в течение 5 мин азотом. Затем PdCl₂(dppf)-CH₂Cl₂ аддукт (0,449 г, 0,549 ммоль) добавляли и полученную реакционную смесь перемешивали при 80 °C в течение 6 ч. Реакционную массу разбавляли избытком этилацетата, промывали водой, насыщенным солевым раствором, сушили над сульфатом натрия и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 80%

этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 4- (5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (2,2 г, 3,68 ммоль, 67,0 % выход) в виде светло-коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 4,423 мин [D], МС m/z: 597,2 (M+H).

Промежуточное соединение 9В: трет-бутил-(3-изопропил-2-(1-тритил-1H-пиразоло [3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)карбамат

К раствору 4-(5-бром-3-изопропил-1H-индол-2-ил)-1-тритил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридина (1,5 г, 2,51 ммоль) и трет-бутилкарбамата (0,353 г, 3,01 ммоль) в толуоле (15 мл) добавляли NaOtBu (0,482 г, 5,02 ммоль) при комнатной температуре. Смесь дегазировали в течение 10 мин азотом. Затем Pd2dba3 (0,230 г, 0,251 ммоль) добавляли с последующим добавлением 2-(ди-трет-бутилфосфино)бифенила (0,037 г, 0,126 ммоль). Раствор дегазировали вновь в течение 5 мин. Полученную смесь перемешивали при 90 °С в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом (100 мл), промывали водой (2 х 50 мл), насыщенным солевым раствором (20 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 40 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 14% этилацетата в гексане, фракции собирали и концентрировали с получением трет-бутил-(3-изопропил-2-(1-тритил-1H-пиразоло [3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)карбамата (1,5 г, 2,51 ммоль, 94 % выход) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,63 мин [D]. МС *m/z*: 634,2 (М+H).

Промежуточное соединение 9C: 3-изопропил-2-(1H-пиразоло [3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-амин

К раствору трет-бутил-(3-изопропил-2-(1-тритил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)карбамата (1,5 г, 2,367 ммоль) в DCM (5 мл) добавляли 4 M HCl в диоксане (3,55)

мл, 14,20 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь концентрировали с получением 3-изопропил-2-(1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1Н-индол-5-амина (0,67 мг, 99% выход) в виде бледножелтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,46 мин [Е]. МС m/z: 291,1 (M+H).

Промежуточное соединение 9D: (R)-трет-бутил-3-((3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)карбамоил) пирролидин-1-карбоксилат

Boc-N
$$H_3C$$
 CH_3 N NH $(9D)$

К раствору 3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-амина (0,025 г, 0,086 ммоль) и (R)-1-(трет-бутоксикарбонил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (0,020 г, 0,094 ммоль) в DMF (2 мл) добавляли DIPEA (0,045 мл, 0,257 ммоль) и HATU (0,065 г, 0,172 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 3 ч. Реакционную массу разбавляли DCM (10 мл), промывали водой (10 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением (R)-трет-бутил-3- ((3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)карбамоил) пирролидин-1-карбоксилата (0,03 г, 0,061 ммоль) в виде желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 2,29 мин [D]. МС *m/z*: 489,2 (М+H).

Пример 9:

раствору (R)-трет-бутил-3-((3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-К индол-5-ил)карбамоил)пирролидин-1-карбоксилата (0,03 г, 0,061 ммоль) в DCM (2 мл) добавляли 4 М соляную кислоту в диоксане (0,090 мл, 0,368 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Продукт очищали методом преп. ЖХМС при следующих условиях: Waters Xbridge C18,19x150 мМ, 5 мкм; Защитная колонка: Waters XBridge C18,19x10 мМ, 5 мкм; Подвижная фаза A:5:95 метанол:вода с 10 мМ NH₄OAc; Подвижная фаза В: 95:5 метанол:вода с 10 мМ NH₄OAc; Градиент: 15-65% В в течение 25 минут, с последующим 10-минутное выдерживание при 65% В и 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 15 мл/мин. Фракцию собирали, концентрировали и лиофилизировали с получением (R)-N-(3-изопропил-2-(1Hпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пирролидин-3-карбоксамида (4,5 мг, 19 %) в

виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,14 мин [С1]. МС m/z: 389,1 (М+H); ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 13,80 (br. s., 1H), 11,27 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,65-8,56 (m, 1H), 8,26 (d, J=1,5 Hz, 1H), 8,18-8,11 (m, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 7,22 (d, J=4,5 Hz, 1H), 3,27-3,14 (m, 4H), 2,89 (s, 1H), 2,28-2,19 (m, 2H), 2,15-2,05 (m, 1H), 1,51-1,39 (m, 6H).

Пример 10

(S)-N-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-3карбоксамид

$$\begin{array}{c|c} HN & H_3C & CH_3 \\ N & N & N \end{array}$$

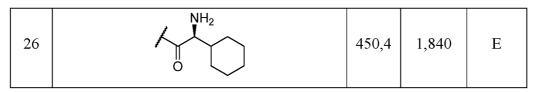
Соединение согласно примеру 10 получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 9. Время удерживания при ЖХМС 2,29 мин [D]. МС *m/z*: 489,2 (M+H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общей методикой, описанной в примере 9:

Таблица 3

No		ЖХМС	Время	ВЭЖХ
	R	MH ⁺	удерж.	Методи
пр.		IVIII	(мин)	ка
11	NH ₂	587,4	1,204	Е
12	NH ₂	396,3	1,120	Е
13	NH	408,3	1,158	E

14	NH ₂ CH ₃	410,3	1,557	Е
15	TZ O	424,3	1,393	E
16	NH ₂ CH ₃ CH ₃	424,3	1,714	E
17	O CH_3 CH_3	424,3	1,709	E
18	NH ₂ O NH ₂	425,3	1,191	E
19	NH ₂ O NH ₂	425,3	1,191	E
20	NH ₂ NH ₂	425,3	1,080	Е
21	O NH ₂	436,3	1,356	E
22	NH ₂ NH ₂ NH ₂	439,3	1,150	E
23	NH ₂ NH ₂	439,3	1,089	E
24	NH ₂ OH	440,3	1,016	E
25	NH ₂	444,3	1,712	Е



Пример 27

1-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)имидазолидин-2-он

Промежуточное соединение 27А: 1-(3-изопропил-2-(1-тритил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)имидазолидин-2-он

Раствор 4-(5-бром-3-изопропил-1Н-индол-2-ил)-1-тритил-1Н-пиразоло[3,4-b] пиридина (0,500 г, 0,837 ммоль), имидазолидин-2-она (0,108 г, 1,255 ммоль) и Сs₂CO₃ (0,545 г, 1,674 ммоль) в диоксане (25 мл) дегазировали в течение 3 мин. Затем добавляли йодид меди(I) (0,080 г, 0,418 ммоль) и N,N'-диметилэтилендиамин (0,074 г, 0,837 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 130 °C в течение 16 ч. Реакционную массу разбавляли DCM (100 мл), промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, и концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенное вещество очищали методом колоночной хроматографии с использованием 24 г колонки с силикагелем, соединение элюировали 45% этилацетата в петролейном эфире, фракции собирали и концентрировали с получением 1-(3-изопропил-2-(1-тритил-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)имидазолидин-2-она (0,270 г, 0,448 ммоль, 53,5 % выход) в виде светло-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,10 мин. [D], МС *m/z*: 603,3 (М+Н).

Промежуточное соединение 27В: 1-(3-изопропил-2-(1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил) имидазолидин-2-он

1-(3-изопропил-2-(1-тритил-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5ил)имидазолидин-2-она (0,050 г, 0,083 ммоль) в диоксане (2,0 мл) добавляли 4 М НСІ в диоксане (0,518 мл, 2,074 ммоль) при 10 °C. Смесь перемешивали при той же температуре в течение 4 ч. Реакционную массу концентрировали с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали методом преп. ЖХМС при следующих условиях: Waters Xbridge C18,19x150 мМ, 5мкм; Защитная колонка: Waters XBridge C18,19x10 мМ, 5мкм; Подвижная фаза A:5:95 ацетонитрил:вода с 10 мМ NH₄OAc; Подвижная фаза B: 95:5 ацетонитрил: вода с 10 мМ NH4OAc; Градиент: 10-30% В в течение 25минут, с последующим 10-минутное выдерживание при 30% В и 5-минутное выдерживание при 100% В; Элюция: 15 мл/мин. Содержащие продукт фракции объединяли и сушили с использованием центробежного испарителя Genevac с получением 1-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло [3,4b | пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил) имидазолидин-2-она (6,9 мг, 23%) в виде бледно-желтого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,381 мин [E]. МС m/z: 361,1 (M+H); 1 H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 14,13-13,99 (m, 1H), 11,59-11,35 (m, 1H), 8,86 (d, J=4,9 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 8,14-8,01 (m, 1H), 7,86-7,61 (m, 2H), 7,47 (s, 1H), 7,10-6,91 (m, 1H), 4,29-4,11 (m, 2H), 3,74-3,59 (m, 3H), 1,70 (d, J=7,1 Hz, 6H).

Пример 28

2-(3,4-диметоксифенил)-N,3-диэтил-N-(1'-метил-1,4'-бипиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-амин

$$H_3C$$
 H_3C
 OCH_3
 OCH_3
 OCH_3
 OCH_3

Промежуточное соединение 28А: трет-бутил-5-(1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-иламино)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат

$$H_3C$$
 $O-CH_3$
 CH_3
 CH_3
 CH_3
 $CO-CH_3$
 $CO-CH_3$

В реакционный сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-хлор-2-(3,4-

диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,100 г, 0,240 ммоль), карбонат цезия (0,235 г, 0,721 ммоль), Хрһоѕ предкатализатор 2-го поколения (0,019 г, 0,024 ммоль) и трет-бутил-4-аминопиперидин-1-карбоксилат (0,144 г, 0,721 ммоль) в диоксане (2 мл). Сосуд закрывали покрытой тефлоном крышкой и с помощью насоса барботировали газообразным азотом три раза. Смесь оставляли нагреваться при 100 °С в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в потоке газообразного азота и разбавляли этилацетатом и водой. Содержимое переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органическую фракцию промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали методом роторного испарения. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле и после концентрирования подобных фракций, трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,106 г, 0,183 ммоль, 76 % выход) собирали в виде рыжевато-коричневого твердого вещества. Время удерживания при ЖХМС 1,05 мин [F1]. МС *m/z*: 580,4 (М+H).

Промежуточное соединение 28В: трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(этил)амино)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат

$$Boc$$
 N
 CH_3
 $O-CH_3$
 $O-CH_3$
 CH_3
 $O-CH_3$
 $O-CH$

В сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)амино)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,029 г, 0,050 ммоль), карбонат цезия (0,049 г, 0,150 ммоль), ацетон (1 мл), и йодэтан (0,078 г, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов, затем, фильтровали через целит и промывали ацетоном. Летучие вещества удаляли в потоке азота и собирали трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(этил)амино)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,03 г, 0,050 ммоль, 99% выход). Время удерживания при ЖХМС 1,24 мин [В]. МС m/z: 608,4 (М+H).

Промежуточное соединение 28С: 2-(3,4-диметоксифенил)-N,3-диэтил-N-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-5-амин-2,2,2-трифторацетат

В сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-((1-(трет-бутоксикарбонил)пиперидин-4-ил)(этил)амино)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,03 г, 0,050 ммоль), DCM (0,5 мл) и 2,2,2-трифторуксусную кислоту (0,057 г, 0,500 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре и концентрировали досуха. 2-(3,4-диметоксифенил)-N,3-диэтил-N-(пиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-амин-2,2,2-трифторацетат собирали. Время удерживания при ЖХМС 0,73 мин [В]. МС m/z: 408,2 (М+H).

Пример 28:

К 2-(3,4-диметоксифенил)-N,3-диэтил-N-(пиперидин-4-ил)-1H-индол-5-амин-2,2,2трифторацетату (0,025 г) добавляли DMF (1,0 мл), ТЕА (0,035 мл, 0,250 ммоль), уксусную кислоту (0,01 мл) и 1-метилпиперидин-4-он (0,017 г, 0,150 ммоль). После перемешивания в течение 15 минут при комнатной температуре, цианоборгидрид натрия (9,43 мг, 0,150 ммоль) добавляли и смесь перемешивали в течение 14 часов. МеОН (0,5 мл) добавляли и смесь концентрировали в потоке газообразного азота. Этот остаток разбавляли DMF (2,0 мл), фильтровали через шприцевой фильтр и очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-N,3-диэтил-N-(1'-метил-1,4'-бипиперидин-4-ил)-1Ниндол-5-амина. ВЭЖХ время удерживания 1,46 мин [Методика C]. МС m/z: 505,4(M+H). ВЭЖХ время удерживания 1,00 мин [Методика D]. МС m/z: 505,3(М+H). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 11,71-11,39 (m, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,75 (br s, 1H), 7,52 (d, J=8,8 Hz, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,28-7,07 (m, 2H), 3,99 (br s, 1H), 3,83 (d, *J*=11,8 Hz, 8H), 3,76 (br d, *J*=4,0 Hz, 1H), 3,66-3,49 (m, 1H), 3,37 (br s, 1H), 3,13-2,93 (m, 2H), 2,92-2,81 (m, 4H), 2,74 (br d, J=12,5 Hz, 5H), 2,22 (br d, *J*=11,1 Hz, 2H), 1,83 (br d, *J*=11,1 Hz, 4H), 1,27 (t, *J*=7,6 Hz, 4H), 1,00 (br t, *J*=6,9 Hz, 4H).

Пример 29

5-(3-(1,4-диазепан-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол

$$\begin{array}{c|c} HN & H_3C & CH_3 & O-CH_3 \\ \hline & N & CH_3 & O-CH_3 \\ & N & CH_3 & CH_3 \\ \end{array}$$

В реакционной пробирке в миниблоке XT Bohdan растворяли трет-бутил-5-хлор-2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (13,5 мг, 0,031 ммоль) в диоксане (0,550 мл). Карбонат цезия (30,7 мг, 0,094 ммоль) и Хрhos предкатализатор 2-го поколения (0,0024 мг, 0,0031 ммоль) добавляли. Затем добавляли трет-бутил-4-(азетидин-3-ил)-1,4диазепан-1-карбоксилат (0,012 г, 0,047 ммоль). Реакционную пробирку закрывали и дегазировали помощью продувочного насоса газообразным азотом. Реакционную смесь нагревали при 100 °C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в потоке газообразного азота. Смесь разбавляли 4 М HCl в диоксане (0,5 мл), перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре, и концентрировали с помощью потока газообразного азота. Остаток очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 5-(3-(1,4-диазепан-1-ил) азетидин-1-ил)-2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индола (0,106 г, 0,183 ммоль, 76 % выход). ВЭЖХ время удерживания 1,36 мин [Методика C]. MC m/z: 449,4 (M+H). ВЭЖХ время удерживания 1,11 мин [Методика D]. МС m/z: 449,4 (M+H). 1 H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 10,79-10,62 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,22 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,16-6,95 (m, 3H), 6,43 (br d, *J*=8,4 Hz, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,88-3,71 (m, 7H), 3,40-3,18 (m, 3H), 3,09-2,98 (m, 1H), 2,90 (s, 4H), 2,74 (s, 4H), 2,03 (br s, 2H), 1,48-1,34 (m, 6H).

Пример 30

N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N4-(2-(метиламино)этил)циклогексан-1,4-диамин

$$H_3C$$
 CH_3
 $O-CH_3$
 CH_3
 CH_3

Промежуточное соединение 30A: 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-5-амин

$$\begin{array}{c|c} & H_3C \\ & CH_3 \\ & (30A) \end{array}$$

В реакционный сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,310 г, 0,721 ммоль), карбонат цезия (0,705 г, 2,16 ммоль), Хрhos предкатализатор 2-го поколения (0,057 г, 0,072 ммоль) и 1,4-диоксаспиро[4.5] декан-8-амин (227 мг, 1,442 ммоль) в диоксане (3 мл). Сосуд закрывали

покрытой тефлоном крышкой и с помощью насоса барботировали газообразным азотом три раза. Смесь нагревали при 100 °C в течение 16 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в потоке газообразного азота и разбавляли DCM и водой. Содержимое переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органическую фракцию промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали методом роторного испарения. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле и после концентрирования подобных фракций, собирали 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-5-амин (0,200 г, 0,363 ммоль, 50 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,20 мин [F1]. МС *m/z*: 450,4 (M+H).

Промежуточное соединение 30B: 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-иламино) циклогексанон

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ &$$

К трет-бутил-5-(1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-иламино)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилату (0,053 г, 0,096 ммоль) в DCM (0,5 мл) добавляли TFA (1000 мкл, 12,98 ммоль). Реакционный сосуд закрывали. Реакционную смесь перемешивали при 90 °C в течение 7 часов. Летучие вещества удаляли в потоке газообразного азота с получением 4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-иламино)циклогексанона (0,040 г, 0,099 ммоль, 100 % выход). Время удерживания при ЖХМС 0,988 мин [F1]. МС m/z: 407,4 (М+H).

Пример 30:

К 4-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)амино)циклогексанону (0,018 г, 0,044 ммоль) в реакционный сосуд добавляли DCM (1 мл), трет-бутил-(2-аминоэтил)(метил)карбамат (0,023 г, 0,133 ммоль) и уксусную кислоту (2,53 мкл, 0,044 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (8,35 мг, 0,133 ммоль). Перемешивание продолжали при той же температуре в течение 1 часа. Навеску концентрировали досуха, затем DCM (1 мл) и TFA (1 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и концентрировали досуха. Остаток разбавляли DMF и очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(2-(метиламино)этил) циклогексан-1,4-диамининдола (0,0013 г, 0,0015 ммоль,

3,50 % выход). ВЭЖХ время удерживания 1,21 мин [Методика C]. МС m/z: 465,4 (М+H). ВЭЖХ время удерживания 0,95 мин [Методика D]. МС m/z: 465,3 (М+H). 1 H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) Сдвиг 11,49-11,31 (m, 1H), 7,82 (br s, 1H), 7,48 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,25-7,00 (m, 4H), 3,83 (d, J=7,7 Hz, 6H), 3,58-3,42 (m, 1H), 3,41-3,31 (m, 1H), 3,24 (br d, J=9,8 Hz, 4H), 3,13 (br s, 1H), 2,64 (s, 3H), 2,20-2,00 (m, 4H), 1,55 (br d, J=12,8 Hz, 2H), 1,47-1,34 (m, 8H).

Соединения согласно следующим примерам получали в соответствии с общими способами, описанными в приведенных выше примерах:

Таблица 4

№ пр.	Структура	ЖХМС MH ⁺	Время удерж.	ВЭЖХ Методик а
31	CH_3 H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	465,4	1,37	QC- ACN- AA-XB
32	H_3C N	479,4	1,57	QC- ACN- AA-XB
33	H_3C H_3C H_3C H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$	479,1	1,41	BCQC- ACN- AA-XB
34	$\begin{array}{c c} & & & \\ &$	491,2	1,24	QC- ACN- AA-XB
35	H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	493,2	0,95	QC- ACN- TFA-XB
36	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	493,3	1,31	QC- ACN- AA-XB

37	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	493,28		QC- ACN- AA-XB
38	H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	505,4	1,48	QC- ACN- AA-XB
39	H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	505,4	1,6	QC- ACN- AA-XB
40	H_3C N	505,3	1,26	QC- ACN- AA-XB
41	H_3C N	505,3	1,36	QC- ACN- AA-XB
42	H_3C CH_3	507,4	1,04	QC- ACN- TFA-XB
43	$\begin{array}{c c} H_3C & CH_3 & O-CH_3 \\ \hline \\ CH_3 & CH_3 & CH_3 \\ \hline \\ CH_3 $	507,3	1,13	QC- ACN- TFA-XB
44	$\begin{array}{c c} H_3C & CH_3 & O-CH_3 \\ \hline \\ H_3C & N & CH_3 \\ \hline \\ H_3C & CH_3 \\ \hline \\ \end{array}$	519,3	1,76	QC- ACN- AA-XB
45	H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	519,4	1,6	QC- ACN- AA-XB

46	H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	519,3	0,95	QC- ACN- TFA-XB
47	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	521,4	1,39	QC- ACN- AA-XB
48	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	521,4	1,54	QC- ACN- AA-XB
49	H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_$	533,4	1,49	QC- ACN- AA-XB
50	$\begin{array}{c} H_3C \\ CH_3 \\ O-CH_3 \\ $	533,3	1,61	QC- ACN- AA-XB
51	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ CH ₃ N CH ₃	533,4	1,86	QC- ACN- AA-XB
52	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	533,4	2,02	QC- ACN- AA-XB
53	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ CH ₃ N CH ₃	533,3	1,05	QC- ACN- TFA-XB
54	H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	535,3	1,49	QC- ACN- AA-XB

55	$\begin{array}{c c} O & H_3C \\ \hline \\ N & CH_3 \\ \hline \\ O & CH_3 \\ \hline \\ CH_3 \\ \end{array}$	535,4	1,02	QC- ACN- TFA-XB
56	$\begin{array}{c c} O \\ \\ N \\ \\ N \\ \\ \end{array}$	535,5	1,06	QC- ACN- TFA-XB
57	$\begin{array}{c} H_3C \\ CH_3 \\ O-CH_3 \\ CH_3 \end{array}$	545,3	1,19	QC- ACN- TFA-XB
58	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	545,4	1,84	QC- ACN- AA-XB
59	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	554,4	1,59	QC- ACN- AA-XB
60	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	554,2	1,7	QC- ACN- AA-XB
61	H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3 $O-CH_3$	574,4	1,44	QC- ACN- AA-XB
62	$\begin{array}{c} H_3C \\ CH_3 \\ CH_3 \end{array} \begin{array}{c} O-CH_3 \\ CH_3 \end{array}$	574,4	1,35	QC- ACN- AA-XB

63	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ N CH ₃ O-CH ₃	574,5	1,32	QC- ACN- AA-XB
64	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	574,5	1,39	QC- ACN- AA-XB
65	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ N CH ₃ O-CH ₃ CH ₃ O-CH ₃	581,4	1,27	QC- ACN- TFA-XB
66	$\begin{array}{c} H_3C \\ CH_3 \\ CH_3 \end{array}$	581,2	2,14	QC- ACN- AA-XB
67	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃	588,5	1,02	QC- ACN- TFA-XB
68	H_3C CH_3 H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	519,5	1,16	QC- ACN- TFA-XB

69	H_3C H_3C H_3C H_3C $O-CH_3$ CH_3 CH_3	533,4	1,73	QC- ACN- AA-XB
70	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	448,3	1,42	QC- ACN- AA-XB
71	H_3C N H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	450,4	1,45	QC- ACN- AA-XB
72	H_3 C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ CH_3 $O-CH_3$	451,2	1,27	QC- ACN- AA-XB
73	$\begin{array}{c c} HN & \\ N & \\ O & \\ CH_3 & \\ O & \\ CH_3 & \\ \end{array}$	463,3	1,03	QC- ACN- TFA-XB
74	$ \begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	464,3	1,72	QC- ACN- AA-XB
75	H_3C CH_3 H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3 $O-CH_3$ $O-$	465,4	1,02	QC- ACN- TFA-XB
76	H_3C H_3C H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	479,4	1,04	QC- ACN- TFA-XB

77	H_3C H_3C H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	479,3	1,42	QC- ACN- AA-XB
78	CH_3 N N H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	491,4	1,22	QC- ACN- TFA-XB
79	H_3C N N H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3	491,3	1,29	QC- ACN- AA-XB
80	H_3C H_3C CH_3 $O-CH_3$	492,4	1,94	QC- ACN- AA-XB
81	CH_3 H_3C CH_3 $O-CH_3$	493,3	1,34	QC- ACN- AA-XB
82	CH_3 O N N H_3C CH_3 O CH_3 O CH_3 O CH_3	505,3	1,54	QC- ACN- AA-XB
83	H_3C N H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	505,4	1,04	QC- ACN- TFA-XB

84	H_3C N N H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3	505,4	1,58	QC- ACN- AA-XB
85	H_3C N N H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3 $O-CH_3$ CH_3	505,3	1,44	QC- ACN- AA-XB
86	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ N H CH ₃ C CH ₃	507,4	1,06	QC- ACN- TFA-XB
87	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	517,3	1,1	QC- ACN- TFA-XB
88	H_3C O N H_3C CH_3 O CH_3 CH_3	519,4	1,09	QC- ACN- TFA-XB
89	$\begin{array}{c c} & H & H_3C & CH_3 & O-CH_3 \\ \hline & CH_3 & O-CH_3 & CH_3 & $	519,3	1,3	QC- ACN- AA-XB
90	H_3C H_3C N N H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	519,4	1,17	QC- ACN- TFA-XB
91	H_3C CH_3 N N N H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	519,3	1,13	QC- ACN- TFA-XB

92	CH ₃ O N N H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	521,4	1,42	QC- ACN- AA-XB
93	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	531,5	1,2	QC- ACN- TFA-XB
94	$\begin{array}{c c} & & \\ $	540,3	1,47	QC- ACN- AA-XB
95	$\begin{array}{c c} H_3C \\ H_3C \\ \end{array} \\ H_3C \\ CH_3 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H_3C \\ \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H_3C \\ \\ \end{array} \\ CH_3 \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} C \\ \\ CH_3 \\ \end{array}$	547,4	1,47	QC- ACN- AA-XB
96	CH ₃ CH ₃ CH ₃ O-CH ₃ CH ₃	555,4	2,03	QC- ACN- AA-XB
97	CF_3 H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3	558,4	1,24	QC- ACN- TFA-XB
98	H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	558,4	2,08	QC- ACN- AA-XB

99	H_3C , N	560,5	1,05	QC- ACN- TFA-XB
100	$\begin{array}{c} \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\ \\$	560,5	1,38	QC- ACN- AA-XB
101	CH ₃ N N H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ CH ₃	567,4	1,35	QC- ACN- TFA-XB
102	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	574,4	1,22	QC- ACN- AA-XB

Пример 103

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-амин

$$H_3C$$
 H_3C
 H_3C

В реакционный сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,018 г, 0,042 ммоль), карбонат цезия (0,041 г, 0,126 ммоль), Хрһоѕ предкатализатор 2-го поколения (3,29 мг, 4,19 мкмоль), 1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-амин (7,13 мг, 0,042 ммоль) и диоксан (1 мл). Смесь закрывали покрытой тефлоном крышкой и с помощью насоса барботировали газообразным азотом три раза. Смесь оставляли нагреваться при 100 °C в течение 2 часов. После

охлаждения до комнатной температуры, смесь концентрировали, разбавляли DCM/MeOH (3,0 мл) и фильтровали через шприцевой фильтр. Фильтрат концентрировали до коричневатого остатка. К остатку добавляли 4 М HCl/диоксан (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Смесь концентрировали досуха в потоке газообразного азота, затем разбавляли DMSO (2,0 мл) и очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-1H-индол-5-амина (0,0029 г, 0,0060 ммоль, 14,3 % выход). ВЭЖХ время удерживания 1,44 мин [Методика С]. МС m/z: 464,4 (М+H). ВЭЖХ время удерживания 1,14 мин [Методика D]. МС m/z: 464,5 (М+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d6) δ 11,05-10,72 (m, 1H), 8,48-8,17 (m, 1H), 7,96 (s, 1H), 7,37-7,19 (m, 1H), 7,16-6,96 (m, 4H), 4,05-3,93 (m, 1H), 3,82 (d, *J*=8,8 Hz, 3H), 3,49-3,40 (m, 1H), 3,37-3,26 (m, 1H), 2,90 (s, 2H), 2,80-2,68 (m, 4H), 2,56 (t, *J*=5,6 Hz, 2H), 2,14 (br d, *J*=12,1 Hz, 2H), 1,73 (br s, 2H), 1,50-1,17 (m, 15H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 5, получали в соответствии с общей методикой, раскрытой в примере 103.

Таблица 5

№ Пр.	Структура	ЖХМС МН ⁺	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
104	H_3 C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_$	422,3	1,48	QC-ACN- AA-XB
105	CH ₃ H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	474,3	1,47	QC-ACN- TFA-XB
106	$\begin{array}{c c} & & & \\ &$	500,3	1,63	QC-ACN- AA-XB

107	CH_3	479,3	1,28	QC-ACN- AA-XB
108	CH ₃ H ₃ C CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃ O-CH ₃	422,3	1,35	QC-ACN- AA-XB
109	H_2N H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3	433,3	1,54	QC-ACN- AA-XB
110	H_3 C H_3 C H_3 C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$	437,4	1,86	QC-ACN- AA-XB
111	H_3C N H_3C CH_3 $CH_$	441,1	0,76	QC-ACN- TFA-XB
112	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	447,3	1,68	QC-ACN- AA-XB
113	H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3 CH_3	456,3	2,22	QC-ACN- AA-XB
114	H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	466,4	1,43	QC-ACN- AA-XB

115	$\begin{array}{c c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$	476,4	1,51	QC-ACN- AA-XB
116	$HO \longrightarrow N \longrightarrow H_3C \longrightarrow CH_3 \longrightarrow CH_3$ $CH_3 \longrightarrow CH_3$ $CH_3 \longrightarrow CH_3$	478,3	1,45	QC-ACN- AA-XB
117	H_3C H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	478,4	1,81	QC-ACN- AA-XB
118	H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ CH_3	510,4	1,7	QC-ACN- TFA-XB
119	H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_$	524,3	2,23	QC-ACN- AA-XB
120	H_3C H_3C CH_3 CH_3 CH_3	408,4	1,51	QC-ACN- AA-XB

Пример 121

5-(4-(1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол

$$HN$$
 N
 H_3C
 CH_3
 $O-CH_3$
 CH_3
 $CH_$

Промежуточное соединение 121А: трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол-1-карбоксилат

К трет-бутил-5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилату (1,040 г, 2,419 ммоль), карбонату цезия (2,364 г, 7,26 ммоль) в диоксане (10 мл) добавляли Хрһоѕ предкатализатор 2-го поколения (0,190 г, 0,242 ммоль) и 1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан (0,693 г, 4,84 ммоль). Реакционный сосуд закрывали покрытой тефлоном крышкой и с помощью насоса барботировали газообразным азотом три раза. Реакционную смесь нагревали при 100 °С в течение 1 часа. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в потоке газообразного азота и разбавляли DCM и водой. Содержимое переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органическую фракцию промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали методом роторного испарения с получением трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1Н-индол-1-карбоксилата (1,30 г, 2,422 ммоль, 100 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,205 мин [F1]. МС m/z: 537,5 (М+H).

Промежуточное соединение 121В: 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-4-он

В реакционный сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1,4-диокса-8-азаспиро[4.5]декан-8-ил)-1H-индол-1-карбоксилат (0,175 г, 0,326 ммоль), DCM (2,0 мл) и TFA (4000 мкл, 51,9 ммоль). Сосуд закрывали и реакционную смесь перемешивали при 90 °С в течение 7 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали досуха в потоке газообразного азота с получением неочищенного вещества 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-4-она (0,135 г, 0,344 ммоль, 100% выход). Время удерживания при ЖХМС 0,995 мин [F1]. МС <math>m/z: 393,0 (M+H).

Пример 121:

К 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-4-ону (0,025 г, 0,064 ммоль) в реакционный сосуд добавляли DCM (1 мл), трет-бутил-1,4-диазепан-1-карбоксилат (0,038 г, 0,191 ммоль) и уксусную кислоту (3,63 мкл, 0,064 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут, затем добавляли цианоборгидрид натрия (0,012 г, 0,191 ммоль). Перемешивание продолжали при той же температуре в течение 1 часа. Навеску концентрировали досуха. Затем DCM (1 мл) и ТFA (1 мл) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 15 минут и концентрировали досуха. Остаток разбавляли DMF и очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 5-(4-(1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индола (0,0043 г, 0,009 ммоль, 14 % выход). ВЭЖХ время удерживания 1,36 мин [Методика C]. МС (E⁻) m/z: 477,3 (М+H). ВЭЖХ время удерживания 0,98 мин [Методика D]. МС m/z: 477,3 (М+H). ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) 8 11,24-11,01 (m, 1H), 7,65 (br s, 1H), 7,38 (br d, J=8,8 Hz, 1H), 7,28 (s, 1H), 7,21-7,00 (m, 4H), 3,83 (d, J=8,1 Hz, 8H), 3,71 (br d, J=11,4 Hz, 3H), 3,58-3,43 (m, 1H), 3,39-3,25 (m, 3H), 3,18 (s, 1H), 2,27-1,97 (m, 7H), 1,42 (br d, J=6,7 Hz, 8H), 0,84-0,84 (m, 1H).

Пример 122

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(1-изопропилазепан-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол

$$H_3C$$
 H_3C
 CH_3
 CH_3

Промежуточное соединение 122А: трет-бутил-5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат

Boc
$$H_3C$$
 CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ CH_3 $O-CH_3$ $O-C$

В сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-хлор-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-1-карбоксилат (0,215 г, 0,500 ммоль), карбонат цезия (0,489 г, 1,500 ммоль), Хрhos предкатализатор 2-го поколения (0,039 г, 0,050 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (0,279 г, 1,500 ммоль) в диоксане (3,0 мл). Смесь закрывали покрытой тефлоном крышкой и с помощью насоса барботировали газообразным азотом три

раза. Смесь нагревали при 100 °C в течение 48 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, концентрировали досуха в потоке газообразного азота, и разбавляли этилацетатом и водой. Содержимое переносили в делительную воронку и слои разделяли. Органическую фракцию промывали насыщенным солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и концентрировали методом роторного испарения. Остаток очищали методом хроматографии на силикагеле и после концентрирования подобных фракций, собирали трет-бутил-5-(4-(трет-бутоксикарбонил)пиперазин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,225 г, 0,322 ммоль, 78 % выход). Время удерживания при ЖХМС 1,10 мин [В1]. МС *m/z*: 580,4 (М+H).

Промежуточное соединение 122В: 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-индол, ТFA соль

$$\begin{array}{c|c} HN & H_3C & CH_3 & O-CH_3 \\ \hline & & & \\ N & & & \\ N & & & \\ N & & & \\ & & & \\ CH_3 & & \\ & & &$$

В реакционный сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-(4-(трет-бутоксикарбонил) пиперазин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,055 г, 0,095 ммоль), DCM (0,5 мл) и TFA (0,073 мл, 0,949 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали в потоке газообразного азота с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индола, TFA соли (0,045 г, 0,95 ммоль, 100 % выход) в виде желтоватого остатка. Время удерживания при ЖХМС 1,16 мин [D]. МС *m/z*: 380,3 (М+H).

Промежуточное соединение 122C: 5-(4-(азепан-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол, 2 TFA

$$\begin{array}{c|c} & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\$$

В сосуд емкостью 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-2,2,2-трифторацетат (0,030 г, 0,061 ммоль) и DMF (1 мл). Затем добавляли ТЕА (0,042 мл, 0,304 ммоль), трет-бутил-4-оксоазепан-1-карбоксилат (0,026 г, 0,122 ммоль), и уксусную кислоту (0,010 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при

комнатной температуре и цианоборгидрид натрия (0,011 г, 0,182 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре, затем разбавляли водой (0,5 мл) и концентрировали. DCM (0,5 мл) и TFA (0,5 мл) добавляли и перемешивали в течение 20 минут. Это концентрировали и получали желтоватый остаток, 5-(4-(азепан-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол, 2 TFA. Время удерживания при ЖХМС 1,09 мин [С]. МС m/z: 477,4 (М+H).

Пример 122:

сосуд емкостью 2 драм добавляли 5-(4-(азепан-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-бис(2,2,2-трифторацетат) (0,020 г, 0,028 ммоль) и DMF (1 мл). Затем добавляли TEA (0,020 мл, 0,142 ммоль), пропан-2-он (4,95 мг, 0,085 ммоль) и уксусную кислоту (0,010 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и цианоборгидрид натрия (5,35 мг, 0,085 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение 16 часов при комнатной температуре и разбавляли водой (0,1 мл) и МеОН (1,0 мл). Твердые вещества отфильтровывали и Полученный раствор очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(1-изопропилазепан-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индола (0,0042 г, 0,0077 ммоль, 27 % выход). ВЭЖХ время удерживания 1,39 мин [Методика С]. MC m/z: 519,4 (M+H). ВЭЖХ время удерживания 1,14 мин [Методика D]. MC m/z: 519,5 (M+H). 1 H MMP (500 M Γ u, DMSO-d₆) δ 10,71 (br s, 1H), 7,18 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,10 (br s, 1H), 7,04-6,90 (m, 3H), 6,81 (br d, J=8,1 Hz, 1H), 3,75 (d, J=9,1 Hz, 8H), 3,38 (br s, 1H), 3,32-3,21 (m, 1H), 3,20-3,01 (m, 3H), 2,83 (s, 2H), 2,67 (s, 2H), 2,25-1,58 (m, 8H), 1,34 (br d, J=7,1Hz, 6H), 1,18 (br d, *J*=5,7 Hz, 8H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 6, получали в соответствии с общей методикой, раскрытой в приведенных выше примерах.

Таблица 6

№ Пр.	Структура	ЖХМС	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ Методика
123	H_3C-N N H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3	491,4	1,06	QC-ACN- TFA-XB

124	H_3C $O-CH_3$ H_3C CH_3	476,3	1,41	QC-ACN- AA-XB
125	H_3C $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	477,2	1,17	QC-ACN- AA-XB

Пример 126

2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол, ТFA соль

В реакционный сосуд емкостью 2 драм добавляли трет-бутил-5-(4-(трет-бутоксикарбонил) пиперазин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-1-карбоксилат (0,055 г, 0,095 ммоль), DCM (0,5 мл) и TFA (0,073 мл, 0,949 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут, затем концентрировали в потоке газообразного азота с получением желтоватого остатка. Остаток разбавляли DMF и очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индола (0,0076 г, 0,019 ммоль, 20 % выход). ВЭЖХ время удерживания 1,17 мин [Методика С]. МС м/z: 380,3 (М+H). ВЭЖХ время удерживания 1,16 мин [Методика D]. МС м/z: 380,3 (М+H). ¹Н ЯМР (500 МГц, DMSO-d₀) δ 10,86-10,74 (m, 1H), 8,73 (br s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,27 (d, *J*=8,8 Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,12-6,98 (m, 3H), 6,88 (br d, *J*=8,8 Hz, 1H), 3,82 (d, *J*=8,8 Hz, 6H), 3,57-3,44 (m, 2H), 3,38-3,20 (m, 3H), 2,89 (s, 2H), 2,74 (s, 2H), 1,41 (br d, *J*=7,1 Hz, 6H).

Пример 127

2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтанамин

$$H_3C$$
 N
 N
 H_3C
 CH_3
 O
 CH_3
 CH

В реакционный сосуд емкостью 2 драм добавляли 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол, 2,2,2-трифторацетат (0,015 г, 0,030 ммоль) и DMF (1 мл). Затем добавляли ТЕА (0,021 мл, 0,152 ммоль), трет-бутилметил(2-оксоэтил)карбамат (0,011 г, 0,061 ммоль) и уксусную кислоту (0,010 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре и цианоборгидрид натрия (5,73 мг, 0,091 ммоль) добавляли. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь разбавляли водой (0,5 мл) и концентрировали в потоке газообразного азота. Этот остаток разбавляли DCM (0,5 мл) и TFA (0,5 мл) и перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Навеску концентрировали, разбавляли DMF (2,0 мл), фильтровали и очищали методом препаративной ВЭЖХ с получением 2-(4-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтанамининдола (0,013 г, 0,0080 ммоль, 27 % выход). ВЭЖХ время удерживания 1,62 мин [Методика С]. МС m/z: 519,4 (M+H). ВЭЖХ время удерживания 1,15 мин [Методика D]. MC m/z: 519,5 (M+H). ¹H ЯМР (500 М Γ ц, DMSO-d₆) δ 11,06-10,85 (m, 1H), 7,31 (br d, J=8,4 Hz, 1H), 7,27 (s, 1H), 7,13-6,95 (m, 4H), 3,82 (d, J=8,4 Hz, 6H), 3,46 (br s, 1H), 3,51-3,40 (m, 1H), 3,37-3,28 (m, 1H), 3,23 (br s, 2H), 3,14-2,93 (m, 3H), 2,90 (s, 1H), 2,74 (s, 1H), 2,64 (s, 4H), 1,71-1,47 (m, 1H), 1,48-1,18 (m, 7H), 1,37-1,18 (m, 1H).

Соединения согласно примерам, указанным в таблице 7, получали в соответствии с той же методикой, раскрытой в приведенных выше примерах.

Таблица 7

№ Пр	Структура	ЖХМС	Время удерж. (мин)	ВЭЖХ
128	H ₂ C _C C _H C _T	360	1,18	QC-ACN- AA-XB

129	H_3C $O-CH_3$ $O-CH_3$	367,3	1,39	QC-ACN- TFA-XB
130	H_3C	375,2	1,13	BCQC- ACN-AA- XB
131	HN H_3C $O-CH_3$ CH_3	448,4	1,34	QC-ACN- AA-XB
132	H_3C $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	464,3	1,34	QC-ACN- AA-XB
133	$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	478,4	1,39	QC-ACN- AA-XB
134	H_3C N	478,4	1,45	BCQC- ACN-AA- XB
135	H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ CH_3	420,3	1,48	QC-ACN- AA-XB
136	$\begin{array}{c c} H \\ N \\ N \\ \end{array}$ $\begin{array}{c} H_3C \\ CH_3 \\ O \\ CH_3 \end{array}$	420,4	1,37	QC-ACN- AA-XB
137	H_3C N	394,3	1,13	QC-ACN- AA-XB

138	NH NH	417,3	1,01	QC-ACN- AA-XB
139	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	418,3	1,21	QC-ACN- AA-XB
140	CH ₃	423,3	0,97	QC-ACN- TFA-XB
141	H ₃ C N CH ₃ NH	429,4	1,04	QC-ACN- AA-XB
142	H_3C N	432,3	0,71	QC-ACN- TFA-XB
143	N N	434,4	0,78	QC-ACN- TFA-XB
144	H_3C N	437,3	1,06	QC-ACN- TFA-XB

145	H ₃ C N N CH ₃ N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	443,4	1,08	QC-ACN- AA-XB
146	HC H_3C CH_3 $O-CH_3$ CH_3	446,2	1,56	QC-ACN- AA-XB
147	H_3C N	446,3	1,31	QC-ACN- AA-XB
148		448,4	1,19	QC-ACN- AA-XB
149	N CH ₃	449,2	0,93	QC-ACN- TFA-XB
150	H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	451,4	1,1	QC-ACN- TFA-XB
151	H_3C N N N CH_3 NH N	457,4	1,12	QC-ACN- AA-XB

152	H_3C CH_3 N	460,4	1,46	QC-ACN- AA-XB
153	N N N N N N N N N N N N N N N N N N N	462,4	1,23	QC-ACN- AA-XB
154	H_3C N H_3C $O-CH_3$ $O-CH_3$	463,4	1,01	QC-ACN- TFA-XB
155	N CH ₃	463,3	1,12	QC-ACN- AA-XB
156	H_3C N N H_3C N	464,3	1,37	QC-ACN- AA-XB
157	H_3C N	471,3	0,81	QC-ACN- TFA-XB
158	H_3C CH_3 N	471,4	1,27	QC-ACN- AA-XB

159	H_3C N	472,3	1,23	QC-ACN- AA-XB
160	H_3C CH_3 N H_3C N	476,4	1,41	QC-ACN- AA-XB
161	H_3C CH_3 H_3C CH_3 H_3C N	476,4	1,3	QC-ACN- AA-XB
162	H_3C N H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$	477,4	1,13	QC-ACN- TFA-XB
163	N CH3	477,4	1,2	QC-ACN- AA-XB
164	H_3C N N CH_3 CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$	477,3	1,24	QC-ACN- AA-XB
165	H_3C N	485,4	0,87	QC-ACN- TFA-XB

166	NH NH	485,3	1,22	QC-ACN- AA-XB
167	H_3C N	486,2	1,13	QC-ACN- AA-XB
168	H_3C N	486,1	1,29	QC-ACN- AA-XB
169	H_3C N N H_3C $O-CH_3$ CH_3	491,4	1,24	QC-ACN- AA-XB
170	H_3C CH_3 N CH_3 $O-CH_3$ CH_3 $O-CH_3$ CH_3	491,3	1,38	QC-ACN- AA-XB
171	H_3C CH_3 H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	491,2	1,04	QC-ACN- TFA-XB

_				
172	H_3C N H_3C $O-CH_3$ O	491,3	1,28	QC-ACN- AA-XB
173	H_3C N	492,3	1,3	QC-ACN- TFA-XB
174	H_3C N H_3C $O-CH_3$ N	492,4	1,08	QC-ACN- TFA-XB
175	CH_3 H_3C CH_3 H_3C CH_3 N	500,4	0,77	QC-ACN- TFA-XB
176	H_3C CH_3 H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	505,4	1,3	QC-ACN- AA-XB
177	H_3C CH_3 N	505,4	1,48	QC-ACN- AA-XB
178	H_3 C $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	437,4	1,09	QC-ACN- TFA-XB

179	H_3C-N N H_3C $O-CH_3$ CH_3	477,3	1,27	QC-ACN- AA-XB
180	N CH3	505,4	1,11	QC-ACN- TFA-XB
181	H_3C N H_3C $O-CH_3$ CH_3	448,4	0,98	QC-ACN- TFA-XB
182	H_3C CH_3 CH_3 CH_3	461,3	1,6	QC-ACN- AA-XB
183	H_3C H_3C $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	476,4	1,03	QC-ACN- TFA-XB
184	H_3C N H_3C CH_3 $O-CH_3$ $O-CH_3$ $O-CH_3$	477,4	1,4	QC-ACN- AA-XB
185	H_3C CH_3 N N N N N N N N	487,4	1,18	QC-ACN- AA-XB
186	H_3C H_3C H_3C $O-CH_3$ H_3C CH_3	490,2	1,07	QC-ACN- TFA-XB

187	H_3C O	492,4	1,5	QC-ACN- AA-XB
188	CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	492,3	1,41	QC-ACN- AA-XB
189	CH ₃ NH	493,3	1,57	QC-ACN- AA-XB
190	CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	506,3	1,11	QC-ACN- TFA-XB
191	H_3C CH_3 H_3C $O-CH_3$ CH_3	506,3	1,09	QC-ACN- TFA-XB
192	H_3C CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3 CH_3	519,3	1,36	QC-ACN- AA-XB
193	H_3C	603,4	1,47	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-кВ и AP-1, использовали клетки HEK-BlueTM (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-кВ 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^{тм} (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 8. ДАННЫЕ АНАЛИЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕПОРТЕРА ДЛЯ TLR7/8/9 (NT = HE ТЕСТИРОВАЛИ)

№ примера	TLR7 IC ₅₀ (HM)	TLR8 IC ₅₀ (HM)	TLR9 IC ₅₀ (HM)	№ примера	TLR7 IC ₅₀ (HM)	TLR8 IC ₅₀ (HM)	TLR9 IC ₅₀ (нМ)
1	189	16	488	98	181	NT	1524
2	99	28	4974	99	11	62	538
3	44	31	10848	100	102	NT	1006
4	67	81	9214	101	1353	NT	1902
5	6,4	5,8	597	102	16	28	413
6	3,9	4,9	1023	103	1116	8,2	2668
7	1590	603	17287	104	1306	9,7	6819
8	92	25	>50000	105	1399	17	2256
9	817	70	5662	106	1398	35	1427
10	73	96	7716	107	31	55	3457
11	290	17	8596	108	23	10	2530
12	202	37	5608	109	28	211	15111
13	51	8,4	550	110	194	328	29455
14	347	67	7831	111	2,4	1,8	3458

15	25	3,4	7462	112	62	9,4	6178
16	2074	47	5763	113	1205	1280	>50000
17	299	72	6002	114	460	24	951
18	280	89	NT	115	31	61	621
19	441	97	NT	116	936	94	18848
20	125	106	>50000	117	188	5,3	5048
21	128	75	1386	118	1122	325	1760
22	670	213	19343	119	1405	24	2303
23	969	433	>50000	120	118	17	3294
24	1078	216	>50000	121	15	5,2	993
25	621	101	>50000	122	42	3,4	621
26	1177	194	11291	123	281	NT	1695
27	180	14	>50000	124	1519	NT	1296
28	2217	NT	627	125	376	NT	758
29	760	27	3751	126	53	14	4744
30	434	234	281	127	45	15	6319
31	1128	NT	1438	128	2,3	0,41	8096
32	191	NT	610	129	75	22	3319
33	136	NT	650	130	2	7,8	1155
34	281	NT	769	131	187	132	648
35	129	261	608	132	250	NT	1052
36	225	NT	583	133	16	55	339
37	171	NT	1427	134	54	94	462
38	450	NT	716	135	774	95	2459
39	242	NT	1228	136	542	35	2651
40	43	171	570	137	70	NT	2957
41	221	NT	991	138	2	0,62	939
42	106	NT	1006	139	2759	1072	157
43	252	NT	477	140	235	NT	3937
44	375	NT	4073	141	2171	1723	124
45	349	NT	1270	142	3666	7882	225
46	1053	NT	817	143	75	10	839
47	222	276	624	144	45	45	952
48	322	NT	1253	145	2461	NT	197
49	538	NT	512	146	206	12	1954
50	431	NT	561	147	4648	17904	227
51	767	NT	1404	148	96	32	446
52	403	NT	1581	149	681	62	727
53	659	NT	1207	150	360	102	425
54	269	NT	970	151	4227	47453	327
55	167	NT	631	152	2217	NT	342
56	136	NT	590	153	83	11	755
57	353	NT	460	154	79	14	829

58	351	NT	1079	155	NT	>50000	451
59	196	106	218	156	52	6,6	597
60	153	112	253	157	4235	635	559
61	144	174	555	158	12542	45432	198
62	211	212	323	159	5636	6006	684
63	257	NT	405	160	106	14	470
64	357	NT	555	161	63	8,1	243
65	1180	NT	588	162	30	7,9	935
66	686	NT	583	163	68	9,3	709
67	322	NT	589	164	7087	>50000	577
68	34	11	676	165	5902	9396	685
69	1155	14330	2608	166	6,2	0,05	318
70	130	3,1	1705	167	5182	NT	411
71	NT	>50000	608	168	>50000	47968	259
72	15	2,8	1386	169	61	10	442
73	63	65	2111	170	19112	48430	465
74	62	15	5207	171	8988	32242	379
75	206	NT	3864	172	96	131	478
76	18	7,8	782	173	59	9,8	673
77	61	9,6	1984	174	NT	>50000	465
78	50	14	929	175	7,5	11	261
79	9,8	4,7	640	176	68	28	866
80	130	19	5794	177	166	11	1536
81	44	10	1053	178	1040	NT	2303
82	114	NT	6563	179	831	NT	1100
83	287	NT	1287	180	537	NT	652
84	16	4,7	999	181	54	74	517
85	23	16	637	182	NT	47921	658
86	41	4,8	2801	183	95	59	672
87	337	NT	9798	184	66	26	1518
88	69	NT	4637	185	15038	18589	1410
89	31	5	2004	186	1209	1591	2853
90	37	19	809	187	83	167	1448
91	116	92	1940	188	161	NT	986
92	19	12	1751	189	16080	NT	441
93	132	NT	925	190	33	35	667
94	33	3,5	816	191	87	66	836
95	39	7,8	533	192	36	7,7	322
96	436	1053	2838	193	81	NT	546
97	862	1906	6606	-	-	-	-

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

$$R_8$$
 N
 $(R_5)_n$
 N
 (I)

его N-оксид или соль, где:

G представляет собой:

OCH₃
(i)
$$(R_2)_p$$
(ii)
$$R_{2b}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{2b}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{2b}$$

$$R_{2a}$$

$$R_{2a}$$

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

$$(R_{2})_{p}$$

$$\{R_{2}\}_{p} \quad \{R_{2}\}_{p} \quad$$

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

$$(R_2)_p$$

 R_1 представляет собой H, Cl, -CN, C_{1-4} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} гидроксифторалкил, -CR $_{\nu}$ =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, $C_{1^{-3}}$ гидроксиалкил, $C_{1^{-3}}$ 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), $-(CH_2)_{0^{-2}}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1^{-5}}$ гидроксиалкил), $-(CH_2)_{0^{-2}}C(O)NR_x(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-NR_yR_y$, $-NR_y(C_{1^{-3}}$ фторалкил), $-NR_y(C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил), $-NR_xCH_2(\Phi$ енил), $-NR_xS(O)_2(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0^{-2}}S(O)_2(C_{1^{-3}}$ алкил), $-(CH_2)_{0^{-2}}(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{0^{-2}}S(O)_2(C_{1^{-3}}$ алкил), $-(CH_2)_{0^{-2}}(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), морфолинил, диоксотиоморфолинил, диметилпиразолил, метилпиперидинил, метилпиперазинил, аминооксадиазолил, имидазолил, триазолил или -C(O)(тиазолил);

 R_{2a} представляет собой C_{1-6} алкил, C_{1-3} фторалкил, C_{1-6} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(CH_2)_{0-4}O(C_{1-3}$ алкил), C_{3-6} циклоалкил, $-(CH_2)_{1-3}C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3-6}$ циклоалкил), $-CH_2$ (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} 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_2 представляет собой R_{2b} ;

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

R₇ представляет собой:

- (i) R_{7a} , $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$ или $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$; или
- (ii) C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_yR_y$, $-NR_x(метилпиперидинил)$, $-NR_x(CH_2)_{2-3}(морфолинил)$, диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2(метилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}(пирролидинил)$, C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

 R_{7a} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, C_{3-6} циклоалкил, диазаспиро[3.5]нонанил, диазаспиро[5.5]ундеканил, диазепанонил, диазепанил, морфолинил, фенил, пиперазинил, пиперидинил, пирролидинонил, пирролидинил или пирролил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 1, выбранными из C_{1-3} алкила, $-NH_2$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, $-OCH_2CH_2$ (пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и от нуля до 4 заместителей, выбранных из $-CH_3$;

R_{7b} представляет собой:

(i) $C_{1^{-4}}$ алкил, $C_{1^{-3}}$ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2^{-3}}C\equiv CH$, $-(CH_2)_{1^{-2}}O(C_{1^{-2}}$ алкил), $-(CH_2)_{1^{-2}}S(O)_2(C_{1^{-2}}$ алкил), $-(CH_2)_{0^{-3}}NR_xR_y$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил), $-NR_y(C_{1^{-2}}$ цианоалкил), $-NR_x(C_{1^{-2}}$ фторалкил), $-NR_x(C_{2^{-4}}$ гидроксифторалкил), $-NR_x(CH_2)_{1^{-2}}C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1^{-3}}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$,

- $-NR_xC(O)(CH_2)_{1-2}NR_xR_x$, $-O(CH_2)_{1-3}NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1-2}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1-2}R_{7d}$ или $-OR_{7d}$; или
- (ii) азепанил, азетидинил, диазепанил, диоксотиоморфолинил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3] гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперазинил, пиперазинил, пирролидинил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой $F,\ Cl,\ -CN,\ C_{1-2}$ алкил, $-CF_3$ или $-CH_2CN;$

 R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, C_{3-6} циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 1, выбранными из C_{1-3} алкила, $-NR_xR_x$, $-C(O)CH_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-OCH_2CH_2($ пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и от нуля до 4 заместителей, выбранных из $-CH_3$;

 R_8 представляет собой H или C_{1-3} алкил;

или R_7 и R_8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанонила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинонила, пирролидинонила, пирролидинонила, пирролидинонила и пирролила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

 R_{8a} представляет собой -OH, $C_{1^{-6}}$ алкил, $C_{1^{-4}}$ фторалкил, $C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1^{-2}}O(C_{1^{-3}}$ алкил), $-C(O)(C_{1^{-3}}$ алкил), $-(CH_2)_{1^{-2}}(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (метилфенил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (пирролидинил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (метилпиразолил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, $C_{3^{-6}}$ циклоалкил, метилпиперидинил, пиридинил или пиримидинил;

каждый R_{8b} независимо представляет собой F, Cl, -CN, C_{1-3} алкил или $-CF_3$; 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; R_y представляет собой ноль, R_y или R_y или

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

 R_1 представляет собой H, Cl, -CN, $C_{1^{-4}}$ алкил, $C_{1^{-2}}$ фторалкил, $C_{1^{-2}}$ гидроксиалкил или -C(O)O($C_{1^{-2}}$ алкил);

каждый R_2 независимо представляет собой F, Cl, -CN, -OH, C_{1-4} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-2} цианоалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, C_{1-3} аминоалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-4}$ алкил), $-NR_yR_y$, $-(CH_2)_{0-2}C(O)NR_yR_y$, $-C(O)NR_x(C_{1-4}$ гидроксиалкил), $-C(O)NR_x(C_{2-4}$ 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, $-(CH_2)_{0-1}(\Phi$ енил) или диметилпиразолил;

 R_{2a} представляет собой $C_{1^{-4}}$ алкил, $C_{1^{-2}}$ фторалкил, $C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{1^{-3}}OCH_3$, $C_{3^{-6}}$ циклоалкил, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-CH_2(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-CH_2(\varphi$ енил), тетрагидрофуранил или фенил;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, F, Cl, -CN, $-NR_xR_x$, C_{1-6} алкил, C_{1-2} фторалкил, C_{1-3} гидроксиалкил, $-(CH_2)_{0-2}O(C_{1-2}$ 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 R_5 независимо представляет собой F, C1, -CN, C_{1-2} алкил или $-OCH_3$; R_7 представляет собой:

- (i) R_{7a} , $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$ или $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$; или
- (ii) C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_xR_x$, $-NH(CH_2)_{2-3}NHCH_3$, -NH(Mетилпиперидинил), $-NH(CH_2)_{2-3}(Mорфолинил)$, диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2(Mетилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}(пирролидинил)$, C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила;

R_{7b} представляет собой:

(i) $C_{1^{-4}}$ алкил, $C_{1^{-3}}$ гидроксиалкил, $-(CH_2)_{2^{-3}}C\equiv CH$, $-(CH_2)_{1^{-2}}O(C_{1^{-2}}$ алкил), $-(CH_2)_{1^{-2}}S(O)_2(C_{1^{-2}}$ алкил), $-(CH_2)_{0^{-3}}NR_xR_y$, $-CH_2C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(C_{1^{-4}}$ гидроксиалкил), $-NR_y(C_{1^{-2}}$ цианоалкил), $-NR_x(C_{1^{-2}}$ фторалкил), $-NR_x(C_{2^{-4}}$ гидроксифторалкил), $-NR_x(CH_2)_{1^{-2}}C(O)NR_xR_x$, $-NR_x(CH_2)_{1^{-3}}NR_xR_x$, $-NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$, $-NR_xCH_2CH_2NR_xR_x$, $-NR_xC(O)(CH_2)_{1^{-2}}NR_xR_x$, $-C(O)CH_2NR_xR_x$, $-(CH_2)_{1^{-2}}R_{7d}$, $-NHR_{7d}$, $-NH(CH_2)_{1^{-2}}R_{7d}$ или $-OR_{7d}$; или

(ii) азепанил, азетидинил, диазепанил, диоксотиоморфолинил, морфолинил, оксаазаспиро[3.3] гептанил, оксетанил, пиперазинонил, пиперазинил, пиперазинил, пиреролидинил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до 1 R_{8a} и от нуля до 3 R_{8b} ;

каждый R_{7c} независимо представляет собой F, -CH₃ или -CH₂CN;

 R_{7d} представляет собой азаспиро[3.5]нонанил, бицикло[1.1.1]пентанил, $C_{3^{-6}}$ циклоалкил, морфолинил, оксетанил, фенил, пиперидинил, пиразолил, пирролидинил, тетрагидрофуранил или тетрагидропиранил, каждый замещен заместителями в количестве от нуля до 1, выбранными из C_{1-3} алкила, $-NH_2$, $-C(O)CH_3$, метилпиперидинила, метилпирролидинила, тетраметилпиперидинила, $-OCH_2CH_2($ пирролидинил) и $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; и заместителями в количестве от нуля до 4, выбранными из $-CH_3$;

 R_8 представляет собой H или C_{1-2} алкил;

или R_7 и R_8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанонила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинонила, пирролидинонила, пирролидинонила и пирролила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

 R_{8a} представляет собой -OH, $C_{1^{-4}}$ алкил, $C_{1^{-3}}$ фторалкил, $-(CH_2)_{1^{-2}}O(C_{1^{-2}}$ алкил), $-C(O)(C_{1^{-2}}$ алкил), $-CH_2(C_{3^{-6}}$ циклоалкил), $-(CH_2)_{1^{-2}}$ (метилфенил), $-(CH_2)_{1^{-3}}$ (пирролидинил), $-(CH_2)_{1^{-2}}$ (метилпиразолил), $-(CH_2)_{1^{-2}}$ (тиофенил), $-NR_xR_x$, $C_{3^{-6}}$ циклоалкил, метилпиперидинил или пиридинил; и

каждый R_{8b} независимо представляет собой F или – CH₃.

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

G представляет собой:

(i)
$$\left\{\begin{array}{c} OCH_3 \\ OCH_3 \\ \end{array}\right.$$

$$R_{2b}$$
 R_{2b} R_{2b} R_{2b} R_{2a} R_{2a}

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

G представляет собой:

ОСН₃
(i)
$$R_{2}$$
 R_{2}
 R_{2}

 R_1 представляет собой $-CH_3$, $-CH_2CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$; каждый R_2 независимо представляет собой Cl, $-CH_3$ или $-OCH_3$; R_{2a} представляет собой $-CH_3$;

каждый R_{2b} независимо представляет собой H, Cl или $-CH_3$; каждый R_5 независимо представляет собой $-CH_3$ или $-CH(CH_3)_2$; R_7 представляет собой:

(i) −CH₂(изопропилазаспиро[3.5]нонанил), −CH₂(метилпирролидинил), −C(O)(CH₂)₁-₃NH₂, −C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃, −C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂CH₃), −C(O)CH(NH₂)CH₂CH₃, −C(O)CH(NH₂)CH₂CH₂C(O)OH, −C(O)CH(NH₂)(CH₂)₃-₄NH₂, −C(O)CH(NH₂)(CH₂)₁-₂C(O)NH₂, −C(O)CH(NH₂)(циклогексил), −C(O)CH(NH₂)(фенил), −C(O)(аминоциклогексил), −C(O)(морфолинил),

- -C(O)(пирролидинил), пентаметилпиперидинил, метилпиперидинилпиперидинил, метилпирролидинилпирролидинил или фенил, замещенный $-OCH_2CH_2$ (пирролидинил) или $-OCH_2CH_2NHCH_2CH_3$; или
- (ii) циклогексил, замещенный $-NR_x(CH_2)_{2-3}N(CH_3)_2$, $-NHCH_2CH_2NHCH_3$, -NH(метилпиперидинил), $-NH(CH_2)_{2-3}$ (морфолинил), диметиламинопиперидинилом или пиперазинилом, замещенным $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2(метилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), циклопентилом, пиридинилом или метилпиперидинилом;

R₈ представляет собой H, -CH₃ или -CH₂CH₃;

или R_7 и R_* вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила и пирролидинила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} ;

R_{7b} представляет собой:

- (i) $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_2OH$, $-CH_2CH_2CH_2C = CH$, $-CH_2CH_2NH(CH_3)$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-NR_xR_x$, $-NHCH_2CH_2NH(CH_3)$, $-NHCH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-N(CH_3)CH_2CH_2NH_2$, $-NR_xCH_2CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$, -CH₂(фенил), -CH₂(метилпиразолил), -CH₂CH₂(пирролидинил), –NH(метилпиперидинил), -NH(изопропилпиперидинил), -NH(пентаметилпиперидинил), -NH(ацетилпиперидинил), -NHCH₂CH₂(морфолинил), -О(пиперидинил), -О(метилпиперидинил), -О(этилпиперидинил), -О(изопропилпиперидинил) -О(пиперидинил)или (тетраметилпиперидинил); или
- (ii) азепанил, диазепанил, морфолинил, пиперазинил, пиперидинил, пиридинил, пирролидинонил, пирролидинил или тетрагидроизохинолинил, каждый замещен от нуля до $1\ R_{8a}$ и от нуля до $3\ R_{8b}$;

каждый R_{7с} независимо представляет собой -CH₃ или -CH₂CN;

 R_{8a} представляет собой -OH, $-CH_3$, $-CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2OCH_3$, $-CH_2CH_2CF_3$, $-C(O)CH_3$, $-CH_2(циклопропил)$, $-CH_2(метилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}$ (пирролидинил), $-CH_2(метилпиразолил)$, $-CH_2(тиофенил)$, $-NR_xR_x$, циклопентил, метилпиперидинил или пиридинил;

каждый R_{8b} представляет собой $-CH_3$; каждый R_x независимо представляет собой H или $-CH_3$;

- n представляет собой ноль или 1; и р представляет собой ноль, 1, 2 или 3.
- 5. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где R_7 представляет собой $-CH_2R_{7a}$, $-C(O)(CH_2)_{1-3}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(C_{1-4}$ алкил), $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-2}C(O)OH$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{2-4}NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)(CH_2)_{1-3}C(O)NH_2$, $-C(O)CH(NH_2)R_{7a}$, $-C(O)R_{7a}$ или R_{7a} .
- 6. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где R_7 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, замещенный одним заместителем, выбранным из $-NR_x(CH_2)_{2-3}NR_yR_y$, $-NR_x(метилпиперидинил)$, $-NR_x(CH_2)_{2-3}(морфолинил)$, диметиламинопиперидинила и пиперазинила, замещенного заместителем, выбранным из C_{1-4} алкила, $-C(O)CH_3$, $-(CH_2)_{1-2}OCH_3$, $-CH_2(метилфенил)$, $-(CH_2)_{2-3}(пирролидинил)$, C_{3-6} циклоалкила, пиридинила и метилпиперидинила.
- 7. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, где R_7 и R_8 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют гетероциклическое кольцо, выбранное из азетидинила, диазепанонила, диазепанила, диазаспиро[3.5]нонанила, диазаспиро[5.5]ундеканила, имидазолила, имидазолидинонила, октагидро-1H-пирроло[3,4-b]пиридинила, пиперазинила, пиперидинила, пирролидинонила, пирролидинила и пирролила, причем указанное гетероциклическое кольцо замещено от нуля до 1 R_{7b} и от нуля до 2 R_{7c} .
- 8. Соединение по п. 1, его N-оксид или соль, причем указанное соединение представляет собой: (R)-N-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пирролидин-3-карбоксамид (9); (S)-N-(3-изопропил-2-(1H-пиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил) пирролидин-3-карбоксамид (10); 2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)бутанамид (11); 4-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)бутанамид (12); N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил) пирролидин-3-карбоксамид (13); (R)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пентанамид (14); N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)морфолин-2-карбоксамид (15); (R)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-4-метилпентанамид (16); (2R,3R)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-3-метилпентанамид (17); (S)-2-амино-N1-

(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)сукцинамид (18); (R)-2-амино-N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)сукцинамид (19); (S)-2,5-диамино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пентанамид (20); (1R,2S)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)циклогексан-1-карбоксамид (21); (R)-2-амино-N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пентандиамид (22); (S)-2,6-диамино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)гексанамид (23); (S)-4-амино-5-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)амино)-5оксопентановой кислоты (24); (S)-2-амино-N-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Hиндол-5-ил)-2-фенилацетамид (25);(S)-2-амино-2-циклогексил-N-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)ацетамид (26); 2-(3,4-диметоксифенил)-N,3диэтил-N-(1'-метил-1,4'-бипиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-амин (28);N1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(2-(метиламино)этил)циклогексан-1,4диамин (30-31);N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N4-(2-(диметиламино)этил)циклогексан-1,4-диамин (32-33);2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-N-(4-(4-метилпиперазин-1-ил)циклогексил)-1H-индол-5-амин (34); N1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(2-(диметиламино)этил)-N4метилциклогексан-1,4-диамин (35); N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5ил)-N4-(3-(диметиламино)пропил)циклогексан-1,4-диамин (36-37);2-(3,4диметоксифенил)-N-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-5-(38-39);N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N4-(1амин метилпиперидин-4-ил)циклогексан-1,4-диамин (40-41); N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(3-(диметиламино)пропил)-N4-метилциклогексан-1,4-1-(4-(4-((2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)амино) диамин (42-43);циклогексил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (44-45);2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1H-индол-5-амин (46); N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N4-(2-морфолиноэтил)циклогексан-N-(4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-2-(3,4-1,4-диамин (47-48);диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-амин (49-50); 2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(4изобутилпиперазин-1-ил)циклогексил)-3-изопропил-1Н-индол-5-амин (51-53);диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-N1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N4-(3индол-5-амин (54);морфолинопропил)циклогексан-1,4-диамин (55-56); N-(4-(4-циклопентилпиперазин-1-ил) циклогексил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-амин (57-58);2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Ниндол-5-амин (59-60); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(1-метилпиперидин-4-

ил)пиперазин-1-ил)циклогексил)-1Н-индол-5-амин (61-62); 2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-N-(4-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил) циклогексил)-1Н-индол-5амин (63-64); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(4-(4-метилбензил)пиперазин-1ил) циклогексил) - 1 Н-индол-5-амин (65-66); 2-(3,4-диметоксифенил) - 3-изопропил-N-(4-(4-(3-(пирролидин-1-ил)пропил)пиперазин-1-ил) циклогексил)-1Н-индол-5-амин (67); 2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-N-(1,2,2,6,6-пентаметилпиперидин-4-ил)-1Н-индол-5-амин (103); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-метил-N-((1-метилпирролидин-2-ил)метил)-1Н-индол-5-амин (104);2-(3,4-диметоксифенил)-N-(4-(2-(этиламино)этокси)фенил)-3изопропил-1Н-индол-5-амин (105);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-N-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этокси) фенил)-1Н-индол-5-амин (106); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-N-((7-изопропил-7-азаспиро[3.5]нонан-2-ил)метил)-1H-индол-5-амин (124); или 2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-N-(1'-метил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)-1H-индол-5-амин (125).

9. Соединение по п. 1, или его соль, причем указанное соединение представляет собой: 1-(3-изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-3-((2-(метиламино)этил)амино) пирролидин-2-он (1); 3-((2-аминоэтил)(метил)амино)-1-(3изопропил-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пирролидин-2-он (2);1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-3-(диметиламино)пирролидин-2-он (3-4); 1-(2-(2,6-диметилпиридин-4-ил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1пирролидин-2-он (5-6);3-(2-(диметиламино)этокси)-1-(3-изопропил-2-(2ил) метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)пирролидин-2-он (7);1-(3-изопропил-2-(2метилпиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)имидазолидин-2-он (8);1-(3-изопропил-2-(1Hпиразоло[3,4-b]пиридин-4-ил)-1Н-индол-5-ил)имидазолидин-2-он (27); 5-(3-(1,4-диазепан-1-ил)азетидин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (29);2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(2,2,6,6-тетраметил-112-пиперидин-4-ил)пиперазин-1ил)-1Н-индол (68);2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-изопропил-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (69); 2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-5-(4-(пирролидин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (70);2-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-N,N-диметилэтан-1-амин (71); N1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) пиперидин-4-ил)-N2метилэтан-1,2-диамин (72);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(пиперазин-1ил)пиперидин-1-ил)-1H-индол (73); 4-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)морфолин (74); N1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Hиндол-5-ил)пиперидин-4-ил)-N2,N2-диметилэтан-1,2-диамин N1-(1-(2-(3,4-(75);диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-N3,N3-диметилпропан-

1,3-диамин (76-77); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-этилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1H-индол (78); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N-(1метилпиперидин-4-ил)пиперидин-4-амин (79); 4-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил) пиперидин-4-ил)-2,6-диметилморфолин (80);N1-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-N1,N3,N3триметилпропан-1,3-диамин (81); 1-(4-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)этан-1-он (82);1'-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметил-[1,4'-бипиперидин]-4-амин (83);2-(3,4диметоксифенил)-5-(4-(4-этил-1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-индол (84); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пиперидин-1ил)-1Н-индол (85);1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1H-индол-5-ил)-N-(2морфолиноэтил)пиперидин-4-амин (86); 5-(4-(4-(циклопропилметил)пиперазин-1ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (87); 1-(4-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-ил)этан-1-1-(4-((1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4ил)амино)пиперидин-1-ил) этан-1-он (89); 5-(4-(4-(трет-бутил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (90); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(4-изобутилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-индол (91);2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(2-метоксиэтил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-5-(4-(4-циклопентилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3.4-1Н-индол (92);диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (93); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(пиридин-4-ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол N-(1-(2-(3,4-(94);диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-1,2,2,6,6пентаметилпиперидин-4-амин (95); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-((1-метил-1Н-пиррол-2-ил)метил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-1Н-индол (96); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-(3,3,3-трифторпропил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-1H-индол (97); 2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(1'-(тиофен-3-илметил)-[4,4'-бипиперидин]-1-ил)-1Ниндол (98);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(1-метилпиперидин-4ил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (99); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (100); 2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(4-метилбензил) пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (101);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4-(3-(пирролидин-1ил)пропил)пиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1H-индол (102); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1Н-индол-5-ил)-4-(2-(диметиламино)этил)-1,4-диазепан-5-он (107); 1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилпиперидин-4-амин (108); 2-(4амино-1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-2-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5ил)ацетонитрил (109);ил)пиперидин-4-ил)пропан-2-ол (110); 3-хлор-5-(5-(4-(диметиламино)пиперидин-1-ил)-3изопропил-1Н-индол-2-ил)-1,4-диметил-114,215-пиридин-2-он (111);2-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-4-(метиламино) пиперидин-4ил)ацетонитрил (112);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(2-(пиридин-4ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (113);2-((1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Ниндол-5-ил)пиперидин-4-ил)окси)-N, N-диметилэтан-1-амин (114);2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(2-(пирролидин-1-ил)этил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол 1-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-4-(115);гидроксипирролидин-2-он (116); 4-(1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5ил)-4-метилпиперидин-4-ил)морфолин (117);6-бензил-1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-1Н-индол-5-ил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин (118);1-(1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперидин-4-ил)-2-метил-1,2,3,4тетрагидроизохинолин (119); 1-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N,N-диметилпирролидин-3-амин (120); 5-(4-(1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)-2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол (121); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(1-изопропилазепан-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (122); 2-(3,4-диметоксифенил)-3изопропил-5-(4-(4-метил-1,4-диазепан-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол 2-(3,4-(123);диметоксифенил)-3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол, ТFA соль (126); 2-(4-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтанамин (127); 4-(3-изопропил-5-(пиперазин-1-ил)-1H-индол-2-ил)-1H-пирроло[2,3-b]пиридин (128); 2-(2,6диметоксипиридин-4-ил)-3-этил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол (129); 4-(3-изопропил-6метил-5-(пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (130);5-([4,4'бипиперидин]-1-ил)-2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол (131);2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (132); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(пиперидин-4-илокси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-((1-метилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1ил)-1Н-индол (134); 6-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)октагидро-1Н-пирроло[3,4-b]пиридин (135); 2-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-2,6-диазаспиро[3.5]нонан (136);2-(4-(3-этил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол-5ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (137);2-(4-(3-изопропил-2-(1Н-пирроло[2,3b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (138); 3-этил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-1H-индол (139); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин

(140);4-(3-метил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Нпирроло[2,3-b]пиридин (141); 3-этил-5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2метилпиридин-4-ил)-1Н-индол 3-этил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(4-(1-(142);метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (143); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3этил-6-метил-1Н-индол-5-ил)пиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (144);4-(5-(4-(1этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (145);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(пент-4-ин-1-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2индол (146);метилпиридин-4-ил)-1Н-индол (147); 3-этил-5-(4-(1-этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол (148);2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(4-(1метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (149); 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3этил-1Н-индол-5-ил)-3,3-диметилпиперазин-1-ил)-N-метилэтан-1-амин (150); 4-(5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b] 3-этил-5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2пиридин (151);метилпиридин-4-ил)-1Н-индол (152); 3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол (153); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (154); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(1этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол (155); 2-(2,6-диметоксипиридин-4-ил)-3-этил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1H-индол (156); 4-(3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3**b**]пиридин (157); 4-(5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1H-индол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (158);4-(3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (159);3-этил-5-(4-(1изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-1Н-индол (160); 3этил-2-(2-метоксипиридин-4-ил)-5-(4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиперазин-1ил)-1Н-индол (161);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(1-метилпиперидин-4ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-(162);этилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1H-индол (163); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-метил-1Н-индол (164); 4-(3-этил-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1-метил-1Н-пирроло[2,3**b**]пиридин (165); 4-(3-изопропил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Hиндол-2-ил)-1Н-пирроло[2,3-b]пиридин (166);4-(3-изопропил-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4-b]пиридин (167-168); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1ил)-1Н-индол (169); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-

1-ил)-3-метил-1Н-индол (170);2-(3,4-диметоксифенил)-3-метил-5-(4-(2,2,6,6тетраметилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол (171); 2-(3,4-диметоксифенил)-5-(2,2-диметил-4-(1-метилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-этил-1Н-индол (172); 2-(2,6диметоксипиридин-4-ил)-3-этил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-(173-174); 4-(3-изопропил-5-(4-(1-изопропилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-6метил-1H-индол-2-ил)-1H-пиразоло[3,4-b]пиридин (175); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-(176);5-(4-(2,2,6,6-тетраметилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол 2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-изобутилпиперидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1Н-индол 2-(4-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-1,4-диазепан-1-ил)-N-(177);метилэтан-1-амин (178); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1-метилпиперидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-ил)-1Н-индол (179);2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-(1изопропилпиперидин-4-ил)-1,4-диазепан-1-ил)-1Н-индол (180);3-(2-(3,4диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-9-метил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан (181); 3этил-5-(4-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-2-(2-метилпиридин-4-ил)-3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-1Н-индол-5-ил)-9-изопропил-3,9-1Н-индол (182);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-(4диазаспиро[5.5]ундекан (183);метилпиперазин-1-ил)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (184);4-(3-этил-5-(4-((1изопропилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол-2-ил)-1Н-пиразоло[3,4**b**]пиридин (185); 3-(2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-6-метил-1H-индол-5-ил)-9-изопропил-3,9-диазаспиро[5.5]ундекан (186);2-(3,4-диметоксифенил)-3-изопропил-5-(4-((1метилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (187); 2-(3,4-диметоксифенил)-3этил-5-(4-((1-этилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (188); 3-((1-метил-1Нпиррол-2-ил)метил)-9-(3-метил-2-(1H-пирроло[2,3-b]пиридин-4-ил)-1H-индол-5-ил)-3,9диазаспиро[5.5]ундекан (189);2-(3,4-диметоксифенил)-5-(4-((1-этилпиперидин-4ил)окси)пиперидин-1-ил)-3-изопропил-1Н-индол (190); 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-((1-изопропилпиперидин-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (191);1-(2-(3,4диметоксифенил)-3-изопропил-1Н-индол-5-ил)-N-(1-изопропилпиперидин-4ил)пиперидин-4-амин (192);или 2-(3,4-диметоксифенил)-3-этил-5-(4-((2',2',6',6'тетраметил-[1,4'-бипиперидин]-4-ил)окси)пиперидин-1-ил)-1Н-индол (193).

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

- 11. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль, для применения в терапии при лечении аутоиммунного заболевания или хронического воспалительного заболевания.
- 12. Соединение по п. 11 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.